

Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова
Минздрава России
Кафедра неврологии имени акад. С.Н. Давиденкова

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ

ОПЫТ, ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ

сборник научных статей к 120-летию первой в России
кафедры для усовершенствования врачей-неврологов

Под редакцией профессора С.В. Лобзина



DR.REDDY'S



Санкт-Петербург
2013

Научное издание

Клиническая неврология. Опыт, достижения, перспективы: материалы; СПб. – 2013. - 166 с.

Сборник содержит статьи XV юбилейной Российской научно-практической конференции «Клиническая неврология. Опыт, достижения, перспективы».

Материалы публикуются в авторской редакции.

Издательство «Человек и его здоровье»

191025, Санкт-Петербург, а/я 2

Тел./факс: +7 (812) 380-31-55

E-mail: ph@peterlink.ru

www.congress-ph.ru

Технические редакторы: Кольцова И.В., Шарова Е.А.

Дизайн, верстка: Куделин С.А., Саламатин Э.В.

Отпечатано в типографии ООО «Светлица»

Адрес: 196143, Санкт-Петербург, Московское ш., 25

Подписано в печать 11.09.2013

Формат 60х90 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс Нью Роман»

Печать офсетная. Тираж 100 экз.

ISBN 978-5-902337-85-0

© Издательство «Человек и его здоровье», составление, оформление, 2013

© Коллектив авторов, 2013

ПРЕДИСЛОВИЕ

20 лет назад, к 100-летию нашей кафедры был издан сборник, включивший научные работы профессорско-преподавательского состава коллектива СПбМАПО, посвященные наиболее актуальным в тот период времени проблемам клинической неврологии, требующим более глубокого освещения в процессе усовершенствования неврологов. Важнейшими достоинствами того сборника были новизна и оригинальность представленных материалов, защищенных авторскими свидетельствами на изобретения. Однако, время неумолимо мчится вперед, объем научной информации в нашей специальности за 20 прошедших лет стремительно увеличился, представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении многих заболеваний нервной системы также претерпели существенные изменения. Бурное развитие в последние годы исследовательских высокотехнологичных методик позволило по-новому оценить накопленный клинический опыт, а также показать те цели и ориентиры, в направлении которых будет двигаться клиническая неврология как «базисная медицинская специальность повышенной сложности» (по определению экспертов ВОЗ).

Создание в 2011 году Северо-западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова на основе двух прославленных ВУЗов (СПбМАПО и СПбГМА им. И.И. Мечникова) повлекло за собой объединение в рамках одной кафедры двух коллективов, имеющих очень серьезный клинический и педагогический опыт и не менее внушительные научные заслуги и перспективы.

120-летие со дня основания кафедры, строго говоря, не является юбилейной датой, но, безусловно, может быть точкой отсчета новейшей истории неврологии в нашем ВУЗе. Представленные в настоящем сборнике научные статьи сотрудников объединенной кафедры, вновь получившей в 2012 году имя выдающегося отечественного ученого академика Сергея Николаевича Давиденкова должны, по мнению авторов, заинтересовать читателя, выбравшего своей специальностью неврологию.

*Заведующий кафедрой неврологии
и.м.н. акад. С.Н. Давиденкова,
проф. С.В. Лобзин*

КРАТКИЙ ОЧЕРК ИСТОРИИ КАФЕДРЫ НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ АКАД. С.Н. ДАВИДЕНКОВА Лобзин С.В.

Кафедре неврологии имени академика С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова—первой в России кафедре усовершенствования врачей-неврологов исполнилось 120 лет.

В Императорском Клиническом институте Великой Княгини Елены Павловны преподавание неврологии началось в 1889 году. Его организовал и возглавил известный терапевт консультант-профессор Федор Михайлович Опенховский, который по примеру С.П. Боткина специально изучал и хорошо знал неврологию. Областью его научных интересов явились диагностика болезней нервно-мышечной системы, электротерапия, корковая иннервация внутренних органов.

13 мая 1893 года в Еленинском Институте была основана самостоятельная кафедра неврологии, ставшая первой в России кафедрой для усовершенствования врачей – невропатологов. Заведующим кафедрой стал выпускник Киевского университета приват-доцент **Осип Осипович Мочутковский**. До своего избрания на кафедру института он долго работал в городской больнице г. Одессы, где организовал первоклассное по тому времени неврологическое отделение. О.О. Мочутковский прославился, как самоотверженный врач-исследователь, для изучения патогенеза сыпного и возвратного тифов и выяснения путей заражения, вводивший себе кровь больных и наблюдавший симптомы развивающегося недуга. В области неврологии он известен, как автор 40 научных трудов. Он придавал большое значение объективизации неврологических расстройств, конструируя с этой целью диагностические устройства (алгезиметр, эстезиометр). По инициативе О.О. Мочутковского в 1895 году в Институте была открыта клиническая база на 15 коек для неврологических больных. Последние годы жизни, отчасти вследствие своих экспериментов с кровью больных тифом, О.О. Мочутковский болел и не преподавал. Занятия на кафедре проводили приват-доценты Военно-медицинской академии П.Я. Розенбах и Я.В. Рыбалкин.

В 1903 году заведующим кафедрой был избран профессор **Леонид Васильевич Блуменау** (1862-1931). Выпускник Военно-медицинской академии, ученик проф. И.П. Мержеевского, И.Р. Тарханова, в течение 2-х лет получивший подготовку у Г.Вальдейера, П. Флексига (Германия), К. Гольджи (Павиа, Италия), Ж.М. Шарко, Ж. Дежерина (Франция). Потомственный дворянин, Действительный статский советник, кавалер орденов Св. Анны, Св. Владимира, Св. Станислава.

Блестящий клиницист, эрудит, полиглот и поэт, Заслуженный деятель науки РСФСР, автор 70 научных трудов, посвященных различным областям клинической неврологии, нейроанатомии, гистологии, эмбриологии, бальнеологии, автор фундаментального труда «Мозг человека» (1925), Основатель и первый председатель Ленинградского научного общества невропатологов, отдельного от психиатров (ноябрь, 1924), исполнял обязанности директора Института (1919), первый президент Всероссийского Съезда невропатологов и психиатров (1927). Л.В. Блуменау был одним из 8 профессоров, номинировавших И.П. Павлова к Нобелевской премии. По праву может считаться одним из основоположников клинической неврологии в нашей стране. Леонид Васильевич Блуменау организовал в институте нейрогистологическую лабораторию, усовершен-

ствовал педагогический процесс, последовательно соединив преподавание нейроанатомии, гистологии и клиники, таким образом, заложив основу топической диагностики нервных болезней. Особой популярностью пользовались созданные Л.В. Блуменау т.н. «декадни», т.е. короткие десятидневные циклы усовершенствования, посвященные наиболее актуальным вопросам невропатологии. В 2012 году кафедра отдала дань памяти Л.В. Блуменау, проведя в его честь международную научно-практическую конференцию. Руководство кафедрой Л.В. Блуменау осуществлял на протяжении 28 лет, вплоть до своей кончины (9.11.1931). С 1932 по 1961 год кафедру возглавлял академик АМН СССР профессор **Сергей Николаевич Давиденков**. С.Н. Давиденков - автор 311 научных работ, в том числе 14 монографий, посвященных различным проблемам теоретической и практической невропатологии. Под его руководством выполнено более 60 диссертаций, в том числе 29 докторских. Научные интересы С.Н.Давиденкова очень многогранны, но ведущим и основным направлением в его исследованиях являлось генетическое. Оно позволяет считать его основоположником советской медицинской нейрогенетики. Еще в 20-е годы С.Н.Давиденков уделял особое внимание теоретическим и клиническим аспектам наследственных заболеваний нервной системы. В тяжелое для генетической науки время С.Н.Давиденков последовательно отстаивал свои взгляды, указывающие на генетическую наследственную детерминированность заболеваний нервной системы. Впервые предложенный им термин «нейрогенетика» сейчас применяется во всем мире. Использование им клинико-генеалогического метода позволило установить, что за фенотипическим сходством многих нозологических форм, нередко скрываются биологические различия. С.Н.Давиденков первым сформулировал принцип генетической гетерогенности и доказал неоднородность таких клинических форм, как, например, спастическая параплегия Штрюмпеля, семейные атаксии, различные варианты прогрессирующих мышечных дистрофий. Клиника и кафедра, возглавляемые С.Н.Давиденковым, по существу стали ведущим научно-методическим центром страны в области нейрогенетики и нервно-мышечных заболеваний. Им описана новая форма прогрессирующей мышечной дистрофии - лопаточно-перонеальная амиотрофия (1928), ныне обозначаемая как «форма Давиденкова». Он стал инициатором создания в 1958 году лаборатории медицинской генетики АМН СССР. В период Великой Отечественной войны полковник медслужбы С.Н. Давиденков выполнял обязанности Главного невропатолога Ленинградского фронта.

После смерти академика С.Н. Давиденкова кафедру возглавляли полковник медслужбы доктор медицинских наук профессор **Вера Викторовна Семенова-Тяньшанская** (1962-1963), известная своими работами в области патоморфологии нервной системы и доктор медицинских наук профессор **Степан Николаевич Доценко** (1963-1965). Ученик С.Н.Давиденкова – он стал известен исследованиями миопатии, неврозов и агнозии.

В период с 1965 по 1982 годы кафедрой руководил доктор медицинских наук профессор **Николай Николаевич Аносов**. Он стал пионером в области воздействия на холинергические структуры нервной системы с целью лечения и восстановительной терапии при органических, в том числе сосудистых заболеваниях мозга, что в последние годы стало особенно актуально для лечения сосудистых когнитивных нарушений. Н.Н. Аносовым опубликовано 350 научных работ, в том числе 6 широко известных монографий, в том числе таких, как «Инфаркт мозга» (1978) и «Инсульт» (1980) в соавторстве с Б.С. Виленским. Участник Великой Отечественной войны пол-

ковник медслужбы Н.Н. Аносов имел опыт руководства неврологической службой Ленинградского Военного Округа.

Под руководством Н.Н. Аносова на кафедре продолжились исследования нервно-мышечных заболеваний (миастении, миотоний), полимиозитов, сосудистых заболеваний нервной системы.

С 1982 по 1992 год кафедрой руководил Заслуженный деятель науки России, доктор медицинских наук профессор **Владимир Семенович Лобзин**. Воспитанник Военно-морской медицинской академии, ученик академика АМН СССР профессора А.В. Триумфова, известного своим бессмертным руководством по топоческой диагностике заболеваний и травм нервной системы, а также Заслуженного деятеля науки РСФСР профессора А.Г. Панова – первооткрывателя клещевого энцефалита. Участник Великой Отечественной Войны, Главный невропатолог Военно-морского Флота Союза СССР полковник медицинской службы.

В.С. Лобзин внес значительный вклад в развитие неврологии в нашей стране. Еще в период работы в Военно-медицинской академии Владимир Семенович организовал в 1974 году Всесоюзный миастенический центр, опередив создание аналогичного центра в Москве (Б.М. Гехт) более, чем на 10 лет. После избрания В.С. Лобзина заведующим кафедрой невропатологии ЛенГидува этот центр перекочевал в институт, а его кафедра и клиника приобрели известность, как всесоюзный нервно-мышечный центр. Перу В.С. Лобзина принадлежит 512 научных работ, среди них 20 руководств и учебников. В их числе первая монография, выпущенная в СССР посвященная миастении (1960). Также широко известны и другие монографии: «Аутогенная тренировка» (1973), «Психогигиеническая саморегуляция» (1977), «Наследственные формы миотонии и миотонические синдромы» (1979), «Клиническая нейрофизиология и патология гипокинезии» (1979), «Физиогенные и психогенные астении» (1981), «Менингиты и арахноидиты» (1983), «Туннельные компрессионно-ишемические невропатии» (1988), «Травмы нервов» (1989), «Болевой синдром» (1990), «Мануальная и рефлекторная терапия в вертеброневрологии» (1992). Некоторые из этих трудов подготовлены совместно с учениками проф. С.В. Лобзина. Часть монографий увидела свет уже после скоропостижной смерти профессора В.С. Лобзина. Среди них - «Лечение и реабилитация больных эпилепсией» (1994), совместная с профессором С.А. Громовым, «Физиотерапия заболеваний периферической нервной и мышечной систем» (1996), (совместно с А.Г. Шиманом), «Нервно-мышечные болезни» (1998), (совместно с Л.А. Сайковой), «Дифференциальная диагностика заболеваний и травм нервной системы» (1997), и «Миастения у детей и подростков» (совместная с Н.М. Жулёвым и Л.Н. Дементьевой). Владимир Семенович был пытливым исследователем, ему принадлежат 22 изобретения. Под его руководством защищены 11 докторских и 30 кандидатских диссертаций. В.С. Лобзину принадлежит приоритет описания ряда неврологических симптомов и синдромов, так с его именем связаны:

1. Синдром патологической генерализации мышечного утомления при миастении;
2. Синдром наследственной изолированной катаплексии пробуждения и засыпания;
3. Синдром ромбэнцефалита при эпидемическом паротите;
4. Генетически обусловленный синдром «трех близнецов» при мигрени;
5. Феномен «бледного пятна» при параличах Белла;
6. Синдром межполушарной асимметрии при длительной орто- и кинестатической гипокинезии;

7. Миастенический синдром у перенесших лучевую болезнь (докторская диссертация).

Основными направлениями научной деятельности В.С. Лобзина были:

1. Нейрогенетика и прогрессирующие нервно-мышечные болезни;
2. Нейроинфекции;
3. Болезни периферической нервной системы;
4. Психотерапия и психопрофилактика;
5. Влияние экстремальных факторов на нервную систему.

С 1992 по 1997 год кафедрой руководил доктор медицинских наук профессор **Борис Александрович Осетров**. Б.А. Осетров – ученик профессоров С.И. Карчикяна, известного специалиста в области изучения патологических субкортикальных рефлексов и В.В. Семенов-Тяньшанской. Полковник медицинской службы Б.А. Осетров после увольнения из Военно-медицинской академии был приглашен на кафедру В.С. Лобзиным. Основными направлениями научной работы Б.А.Осетрова являлись прикладные вопросы военной невропатологии, в частности, в области воздействий неблагоприятных факторов военного труда на нервную систему военнослужащих; токсические поражения нервной системы (кандидатская диссертация); нейрофизиологические исследования в диагностике поражений нервной системы; актуальные вопросы практической невропатологии поражения нервной системы при инфекционных заболеваниях (докторская диссертация «Патогенез поражений нервной системы при гриппе»). Б.А. Осетров был великолепным лектором, поражающим слушателей глубокими знаниями и широкой эрудицией. Им опубликовано 140 научных работ, в том числе разделы в четырех монографиях, журнальные статьи, учебные пособия и др. Под руководством Б.А.Осетрова выполнены 1 докторская и 12 кандидатских диссертаций.

С 1997 по 2011 год кафедрой руководил Заслуженный врач РФ доктор медицинских наук профессор **Николай Михайлович Жулёв**. Н.М. Жулёв защитил кандидатскую (1984) и докторскую диссертации (в форме научного доклада, 1992) под руководством В.С. Лобзина. Николай Михайлович обладает ярко выраженным организаторским талантом и стремлением к практической врачебной работе. Безусловной заслугой Н.М. Жулёва является присвоение кафедре имени академика С.Н. Давиденкова (1997), организация (1998) и проведение ежегодной научной конференции неврологов «Давиденковские чтения», которые приобрели широкую популярность среди неврологов, в том числе и на международном уровне. При участии Н.М. Жулёва налажены контакты с Каролинским институтом Стокгольма (Швеция) в области изучения миастении, сосудистых заболеваний нервной системы.

За период руководства Н.М. Жулёвым кафедрой осуществлен капитальный ремонт клиники нервных болезней, налажены контакты и заключены договоры о творческом взаимодействии с рядом крупнейших стационаров города (Александровская больница, Покровская больница, Госпиталь Ветеранов войн и т.д.), где профессора, доценты и ассистенты кафедры оказывают научно-методическую помощь практическим неврологам и проводят занятия с группами клинических ординаторов и интернов.

Николай Михайлович является автором более 400 научных работ, в том числе 25 монографий, 28 учебных пособий, 17 изобретений. Под руководством проф. Н.М. Жулёва подготовлено и защищено более 20 кандидатских и 5 докторских диссертаций, продолжают работу и другие аспиранты и соискатели.

Сферой научных интересов проф. Н.М. Жулёва являются заболевания и травмы периферической нервной системы, туннельные невропатии (докторская диссертация), сосудистые поражения экстракраниального генеза, нейрофизиология, вертеброневрология и мануальная терапия. Н.М. Жулёв – инициатор и организатор систематического преподавания мануальной терапии в СПбМАПО с 1990 года. Является Главным мануальным терапевтом СЗФО РФ.

В мае 2011 года кафедру возглавил доктор медицинских наук профессор **Сергей Владимирович Лобзин**. Выпускник факультета подготовки врачей для Военно-морского флота Военно-медицинской академии, ветеран войны в Афганистане, полковник медицинской службы С.В. Лобзин (младший сын профессора В.С. Лобзина) приступил к работе на кафедре по приглашению проф. Н.М. Жулёва в 2009 году, после увольнения из Военно-медицинской академии. С.В. Лобзин окончил клиническую ординатуру в 1987 году в Военно-медицинской академии и прошел путь от старшего ординатора военного многопрофильного госпиталя (Пули-Хумри, Афганистан) до профессора кафедры нервных болезней ВМедА имени С.М. Кирова. Ученик членов-корреспондентов АМН СССР профессоров Г.А. Акимова и А.Н. Кишковского, проф. А.А. Михайленко и члена-корреспондента РАМН профессора М.М. Одинака. Защитил кандидатскую (1993) и докторскую (2001) диссертации, посвященные проблемам сосудистой патологии нервной системы. Профессор (2005), автор 200 научных работ, 8 монографий (лично и в соавторстве), руководств, учебных пособий. Под научным руководством проф. С.В. Лобзина подготовлены и защищены 2 докторские и 6 кандидатских диссертаций, продолжают работу 6 соискателей и аспирантов. Области научных интересов С.В. Лобзина являются сосудистая патология головного мозга, нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания нервной системы, вертеброневрология, эпилепсия.

Профессор С.В. Лобзин выполняет большую общественную нагрузку - является членом Правления Всероссийского научного общества неврологов, членом Ученого Совета СЗГМУ им. И.И. Мечникова, членом ученого совета терапевтического факультета университета, членом 2-х диссертационных советов (в СЗГМУ и ВМедА), председателем научной проблемной комиссии «нервные и психические болезни», членом редколлегии 2-х рецензируемых журналов, заместителем декана терапевтического факультета.

Новый этап в научно-педагогической и лечебной деятельности кафедры начался после создания 12 октября 2011 года крупнейшего на Северо-западе страны государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, когда были объединены два прославленных коллектива неврологов. Объединенная кафедра решением Ученого Совета СЗГМУ получила наименование «Кафедра неврологии имени академика С.Н. Давиденкова». Т.н. «додипломная» часть кафедры имеет более «молодую», но не менее знаменитую и сложную историю, связанную с именами таких великих ученых, как академик В.М. Бехтерев – основатель Психоневрологического института (1907), профессоров Л.М. Пуссера, А.В. Гервера (непосредственного учителя А.Г. Панова), М.И. Аствацатурова, И.Я. Раздольского, Е.Л. Вендеровича, М.П. Никитина, П.Г. Лекаря и многих других ученых, составивших славу и гордость отечественной неврологической науки.

За 120 лет существования кафедры из ее стен вышли 1 действительный член АМН СССР, два члена-корреспондента АМН СССР, 42 профессора, (55 докторов наук), 65 доцентов, Более 70 ассистентов; опубликованы 90 монографий, 158 учебных изданий (учебники, методические пособия, лекции), получено свыше 35 авторских свидетельств и патентов на устройства и способы диагностики в неврологии.

Сегодняшний день объединенная и обновленная кафедра встречает, обогащенная своей славной историей и бесценным опытом многих поколений неврологов, успешно решая непростые задачи по формированию последовательного преподавания неврологии, как на студенческом, так и последипломном уровне. На 5 клинических базах кафедры проходят подготовку 55 клинических ординаторов и интернов.

Профессорско-преподавательский состав кафедры представлен профессорами: М.В. Александровым, Т.М. Алексеевой, В.И. Головкиным, (Президент СПб Фонда «Северо-западная ассоциация рассеянного склероза», Член Европейского комитета по исследованиям и лечению рассеянного склероза, член Европейской Платформы обществ рассеянного склероза), Н.М. Жулёвым (Заслуженный Врач РФ, Главный мануальный терапевт СЗФО), Е.Г. Ключевой (президент ассоциации неврологов Санкт-Петербурга, член экспертного совета ВАК), В.Д. Косачевым, С.В. Лобзиным (заведующий кафедрой), А.Г. Нарышкиным (нейрохирург), Л.А. Сайковой, Г.И. Шварцманом (ответственный за подготовку клинических ординаторов и интернов), доцентами: Ю.Д. Бадзгардзе, В.В. Голдобиным (ответственный за научную работу студентов), Т.В. Лалаяном, Е.Б. Паниной (завуч додипломной части кафедры), Л.А. Поляковой, В.Г. Пустозеровым (завуч последипломной части), М.Г. Соколовой (секретарь научной проблемной комиссии), Т.Ф. Федоровой, ассистентами: А.В. Василенко, Е.В. Ерашевой, А.А. Зуевым, С.А. Кондратьевым, Я.Н. Наливайко, Р.Ю. Селиверстовым (нейрохирург), Ж.И. Сысоевой, М.П. Топузовой, Н.В. Цинзерлинг, И.В. Чистовой. На кафедре активно работают старшие лаборанты Л.А. Семенова, О.И. Тимонина, Н.В. Ульянова, лаборант С.Г. Михайленко.

Юбилейную дату кафедра встретила, опираясь не только на огромный багаж научных достижений, но и имея большие перспективы в дальнейшем изучении всех основных современных проблем клинической неврологии, таких, как сосудистая патология нервной системы, нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания, болезни периферической нервной системы, наследственные, орфанные, дегенеративные, нервно-мышечные болезни, эпилепсия, клеточные технологии и многие другие. Растут и ширятся международные связи кафедры с коллегами из Стокгольма, Рима, Турина и т.д.

1-2 октября 2013 года состоится XV Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Давиденковские чтения», посвященная такому знаменательному событию, как 120-летие основания кафедры.

РАЗДЕЛ I

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ, НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**ВКЛАД АКАДЕМИКА АМН СССР С.Н. ДАВИДЕНКОВА
В ПРОБЛЕМУ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ,
РАЗВИТИЕ ЕГО ИДЕЙ В НАУЧНЫХ ТРУДАХ СОТРУДНИКОВ
КАФЕДРЫ НЕВРОЛОГИИ ИМ. АКАД. С.Н. ДАВИДЕНКОВА**

Лобзин С.В., Сайкова Л.А., Алексеева Т.М., Косачев В.Д., Жулёв Н.М.,

Полякова Л.А., Пустозеров В.Г., Ледашева Т.А., Соколова М.Г.

**THE CONTRIBUTION OF ACADEMICIAN
OF AMN USSR S.N. DAVIDENKOV IN PROBLEM
OF NEUROMUSCULAR DISEASES,
THE DEVELOPMENT OF HIS IDEAS IN SCIENTIFIC WORKS
OF EMPLOYEES OF THE DEPARTMENT
OF NEUROLOGY ACAD. S.N. DAVIDENKOV**

Lobzin S.V., Sajkova L.A., Alekseeva T.M., Kosachev V.D., Zhulev N.M.,

Polyakova L.A., Pustozеров V.G., Ledashcheva T.A., Sokolova M.G.

Работа представляет научные достижения сотрудников кафедры неврологии СЗГМУ им. Мечникова в проблеме диагностики и лечения наследственных и аутоиммунных нервно-мышечных заболеваний.

Summary

The work presents the scientific achievements of employees of department of neurology of the North-West State Mechnikov Medical University in problem the diagnosis and treatment of hereditary and autoimmune neuromuscular diseases.

Проблема нервно-мышечных заболеваний (НМЗ) на протяжении всего существования кафедры неврологии являлась одной из основных еще с периода, когда кафедру возглавлял известный невролог профессор Леонид Васильевич Блуменау. Именно ему принадлежит приоритет использования некоторых пунктурных методов лечения нервно-мышечных заболеваний. В дальнейшем изучение нервно-мышечных болезней было успешно продолжено академиком С.Н. Давиденковым. Являясь основоположником нейрогенетики в стране, академик АМН СССР С.Н. Давиденков внес значительный вклад и в разработку проблемы нервно-мышечной патологии. Усовершенствовав до филигранности генеалогический анализ, им были определены типы наследования нервно-мышечных заболеваний, представлено описание редких форм болезней, определен принцип гетерогенности в передаче наследственных признаков и вытекающий из него полиморфизм клинических проявлений. Выдвинутое им положение о необходимости создания каталога генов для выделения отдельных форм болезней, получило свое развитие в широком использовании молекулярно-генетического метода исследования.

В последние годы молекулярно-генетическая диагностика наследственных миодистрофий приобретает все большее значение. Используется не только диагностический критерий этого метода, но и возможность прогнозирования тяжести течения заболевания. Генетические механизмы, заложенные в основе передачи отдельных вариантов

болезней, позволяют выявить возможность развития болезни, установить признаки премутации, определить признаки усиления действия гена из поколения в поколение, сопоставить герогенность происхождения с явлениями полиморфизма. С.Н. Давиденковым впервые была представлена первая отечественная монография по наследственной нервно-мышечной патологии «Прогрессивные мышечные атрофии» (1952г.), описаны отдельные клинические формы этих заболеваний, дана клиническая классификация НМЗ. Формы, выделенные в этой классификации, признаются до настоящего времени, но дополнены обозначением генов и биохимических дефектов, лежащих в основе этих болезней.

С.Н. Давиденковым предприняты первые попытки лечения НМЗ. В 1954 году он высказал предположение о наличии биохимического дефекта при наследственных заболеваниях, в том числе и нервно-мышечных. В дальнейшем под руководством член корреспондента АМН СССР Е.Ф. Давиденковой, в течении нескольких лет изучались обменные процессы при миодистрофии Дюшенна. В последующие годы, на кафедре неврологии Лен. ГИДУВа, активно разрабатывались и внедрялись методы гисто- и цитохимии в диагностике нервно-мышечных болезней – невралгических и спинальных амиотрофий, миопатий, гликогеноза Мак Ардла (В.С.Лобзин, Л.А.Сайкова), миоплегий проводились многочисленные исследования показателей различных ферментов в сыворотке крови и биоптатах мышц. (Н.Н. Аносов, Е.Н. Дерябина, В.С.Ильин и др. сотрудники).

С.Н. Давиденковым описан целый ряд форм различных наследственных заболеваний - лопаточно-перонеальной амиотрофии (переходной формы между невралгической амиотрофией и лице-плече-лопаточной миопатией), болевой формы гипертрофического неврита. С.Н. Давиденков считал, что наследственные нервно-мышечные заболевания можно лечить и предложил метод использования донорской крови или плазмы для лечения этого вида патологии, а также применение физических методов, включая воздействие на гипоталамические образования, считая, что в основе миодистрофического процесса лежит нарушение функций вегетативной нервной системы. Впервые в отечественной медицине С.Н. Давиденков и его сотрудники (Л.В.Догель) стали изучать аутоиммунные заболевания мышц – миастению, полимиозит. На кафедре торокальной хирургии Лен ГИДУВа, одной из первых в стране, была осуществлена тимэктомия (А.С.Чечулин), по рекомендации С.Н. Давиденкова.

В дальнейшем в течении более чем пятидесятилетнего периода проблема аутоиммунной патологии является одной из ведущих на кафедре. В 1973 году вышла в свет монография «Хирургическое лечение миастении», где глава, посвященная диагностике и консервативному лечению миастении, была написана сотрудниками кафедры невропатологии (Л.В. Догель). В 1974 году ею была защищена докторская диссертация на тему «Полимиозит (диагностика и лечение)». В ней представлена диагностика отдельных хронических форм заболевания, основанная на подробных морфологических данных. Основным достоинством работы было проведение клинико-морфологических сопоставлений, разработаны схемы лечения этого заболевания, которые в дальнейшем дополнялись и пересматривались уже в период работы на кафедре профессора В.С.Лобзина.

Под руководством профессоров Н.Н.Аносова и Л.В.Догель были защищены кандидатские диссертации посвященные миастении (Н.В.Гулузаде, Нияз Алаз-Оглы), обобщен клинический опыт по лечению миастении. Представлены отдельные результаты терапии этого заболевания, установлена скрытая генерализация миастенического процесса при локальных формах, на основании данных электромиографического и

морфологического методов исследования с использованием, в том числе, методов гистохимии окислительно-восстановительных ферментов.

Профессор Н.Н.Аносов, возглавлявший кафедру неврологии с 1965 по 1981 годы, кроме продолжения разработки проблемы нервно-мышечных заболеваний, внес значительный вклад в нейрофармакологические аспекты лечения этого заболевания. Впервые в стране им подробно разработан раздел нейрофармакологии холинэргических средств и их использования в реабилитационной практике. Он совместно с профессором Н.А.Розиным (институт цитологии АМН СССР) представил особенности действия антихолинэстеразных средств, их побочное проявление, необходимость применения адекватных доз, в том числе для больных миастениями. В этот период проблемы нервно-мышечных заболеваний разрабатывались широко, больные для лечения приезжали из различных регионов Советского Союза, включая Среднюю Азию, Кавказские республики и Прибалтику.

Профессором С.Н. Доценко, (даже в короткий период его работы на кафедре) в 1961 году была написана монография, посвященная проблеме прогрессирующих мышечных дистрофий «Миопатии». Этой же теме посвятила свою кандидатскую диссертацию аспирант кафедры Л.А.Сайкова (в настоящее время профессор) «Некоторые особенности метаболизма мышц при миопатии Эрба (клинико-гистохимические исследования)». Впервые на кафедре для исследования стали использоваться методы гистохимии (1968 г.).

В дальнейшем, возглавивший кафедру профессор В.С.Лобзин, продолжил разработку проблемы нервно-мышечных заболеваний. Научно-исследовательская деятельность профессора В.С. Лобзина многогранна. Однако, одним из наиболее любимых направлений в неврологии для него являлась диагностика и лечение нервно-мышечных заболеваний. В.С. Лобзин стоял у истоков формирования особой науки- миологии. Современная миология- раздел неврологии, получивший свое активное развитие в настоящее время в связи с переходом в разряд направлений, связанных с использованием в диагностике и лечении методов высоких технологий. Она включает изучение целого ряда нервно- мышечных заболеваний наследственной и аутоиммунной природы. Под руководством и при консультировании В.С. Лобзина за период его работы на кафедре защищена 1 докторская (профессор Л.А.Сайкова) и 8 кандидатских диссертаций, посвященных проблеме нервно-мышечных заболеваний. Особенно велик вклад В.С. Лобзина в диагностику и лечение такого тяжелого аутоиммунного заболевания, как миастения.

Еще в 1960 году Владимир Семенович написал первую отечественную монографию «Миастения» - и это уже в тот период, когда это заболевание даже за рубежом только начали изучать и появились первые публикации. Им внесен вклад в диагностику болезни в виду видения специфических симптомов болезни - феномена генерализации мышечного утомления (так называемого окулопальпебрального феномена и миастенической контрактуры руки, введено понятие о миастенической миопатии). Под его руководством и при участии были проведены первые операции по удалению вилочковой железы, которые осуществлялись в Военно-Медицинской академии. Он много занимался разработкой методов лечения кризовых состояний при миастении, в его публикациях была представлена их дифференциальная диагностика (миастенических, холинэргических, блока нечувствительности к АХП). В.С. Лобзин одним из первых стал использовать радионуклидный метод исследования патологии вилочковой железы. Для лечения больных им использовались загрудинные блокады, которые он прекрасно проводил сам. В.С. Лобзин предложил новый способ коррекции для лечения аутоиммунных заболеваний

кортикостероидными гормонами – адекватно большими дозами, по дробно-прерывистой схеме, с учетом суточных биоритмов. Эти схемы лечения успешно применяются и в настоящее время и доказана их предпочтительность и эффективность не только при миастении, но и при другой аутоиммунной патологии - полимиозите (Алексеева Т.М., Сайкова Л.А.). Две монографии «Нервно-мышечные болезни» (Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Шиман А.Г.) и «Миастения у детей» (Лобзин В.С., Дементьева Л.Н.) опубликованы уже после ухода В.С. ИЗ ЖИЗНИ.

Целый ряд работ посвящены исследованиям других нервно-мышечных болезней, в частности, опубликованы монография, посвященная миотониям и миотоническим синдромам (совместно с А.П.Зинченко и Бузиновским). Описаны некоторые редкие варианты метаболических миопатий, локальный вариант гликогеноза Мак-Ардля, некоторые врожденные формы патологии мышц (совместно с Сайковой Л.А.)

В.С. Лобзин придавал большое значение разработке новых методов лечения нервно-мышечных заболеваний, им, совместно с сотрудниками кафедры и клиники разработано и апробировано около 20 различных методов лечения нервно-мышечных болезней, защищенных авторскими свидетельствами. Им введен термин «патогенетическая диагностика болезней», что позволило по-новому подойти к разработке методов терапии. В.С. Лобзин являлся заместителем председателя научного центра по нервно-мышечной патологии. Работы по нервно-мышечной патологии остались традиционными и до настоящего времени. Они дополнены современными методами диагностики и лечения

В дальнейшем под руководством профессора Н.М. Жулёва были продолжены разработки проблемы нервно-мышечных болезней. Проводились исследования совместно с городским медико-генетическим центром (Л.А. Сайкова, Т.А.Ледашева). Больным проводились медико-генетические исследования, разрабатывались проблемы полиморфизма наследственных болезней. В группе больных МДД/Беккера определен значительный полиморфизм, связанный с внутригенными взаимодействиями, значительной величиной гена, наличием большого количества экзонов, межгенными взаимоотношениями. При благоприятно протекающем заболевании делеция выявлялась в 42-52 экзонах. при тяжелой форме - в 3-19. При дистрофической миотонии (особом заболевании, относящемся к болезням экспансии), определена диагностическая значимость ДНК-диагностики методов полимеразной цепной реакции на различных стадиях дистрофической миотонии (доклинической, ранней, премутации в предыдущих поколениях, развернутой клинической картины болезни). Определена возможность феномена антиципации при этом заболевании (Т.Н. Васильева, Л.А. Сайкова). При митохондриальных формах установлен полиморфизм клинических проявлений, несовпадение молекулярно-генетических и клинических показателей (Л.А. Сайкова, В.Г. Пустозеров). Выделены гены, определяющие тяжелые течение миастении (В.Д.Косачев, В.В.Баранов). Отмечены критерии приобретенной и наследственной патологии митохондрии (Л.А. Сайкова, Л.С.Онищенко). За последние годы по проблеме наследственных нервно-мышечных заболеваний защищено 3 кандидатских диссертации (Т.А.Ледашева, Т.Н. Васильева, А.А.Зуев), подготовлена к защите одна докторская.

На кафедре накоплен большой клинический опыт в диагностике заболеваний наследственной природы нервной и мышечной систем. Наряду с клиническим обследованием при этих заболеваниях осуществляются молекулярно-генетические в лаборатории пренатальной диагностики НИИ акушерства и гинекологии (при миодистрофии Дюшенна - Беккера, спинальных мышечных атрофиях, миотонической дистрофии) и

отделе молекулярной генетики ИЭМа (митохондриальные болезни- Kearns-Sayre, Melas, Merff и др.). Для дифференциации наследственных миопатий от воспалительных используется МРТ мышц. Получено несколько патентов на методы диагностики и патогенетической терапии миодистрофий, дистрофической миотонии и других форм. Проведено молекулярно-генетическое исследование для нейрофибромагоза I и синдрома Луи-Бар (Т.А. Ледашева, Л.А. Сайкова). Подобные исследования на большом клиническом материале в России проводятся впервые.

Традиционными для кафедры и клиники неврологии СПбМАПО являются диагностика и лечение иммунноопосредованных нервно-мышечных заболеваний- миастении и полимиозита. В течение последних пяти лет осуществляется совместная работа в диагностике и лечении миастении с Каролинским университетом (Швеция). Содружество со шведскими коллегами позволило определить значение пролактина в развитии заболевания, использовать для диагностики и анализа терапевтических воздействий при миастении определение титра антител к холинорецептору (Н.В. Цинзерлинг, Т.В. Сергеева). Этот метод используется в настоящее время для анализа действия цитостатических средств, таких как азатиоприн, тимопрессин и др. Уникальным исследованием, проводимым больным миастенией в клинике неврологии СПбМАПО является определение иммуногенетических показателей (В.В. Баранов, В.Д. Косачев), а именно выявление специфических HLA генов. В настоящее время достигнуты определенные успехи в лечении миастении, применяются различные схемы лечения кортикостероидами, широко применяется и эфферентная терапия-обменный плазмаферез, гемосорбция, энтеросорбция. Апробирован новый отечественный иммуномодулятор-«тимопрессин» (Т.В. Сергеева). Научные достижения кафедры по проблеме аутоиммунных болезней обобщены в двух учебных пособиях «Миастения» (2004 г.) и «Идиопатические воспалительные миопатии» (2011 г.), монографии «Хронический пролимиозит» (Л.А. Сайкова, Т.М.Алексеева). По проблеме аутоиммунных заболеваний две докторские диссертации (В.Д. Косачев, Т.М. Алексеева) и четыре кандидатские диссертации.

Больные идиопатическими воспалительными миопатиями, основными из которых являются дермато- и полимиозит, традиционно получают лечение на кафедре и в клинике неврологии. В последние годы у больных с различными формами воспалительных миопатий были выявлены изменения иммунного реагирования (цитокинов ИЛ-10, ИЛ-8 и ФНО). В клинике разработан и апробирован новый метод иммуномодулирующей сорбционной эфферентной терапии ИВМ-плазмообмен криосорбированной аутоплазмой, который оказался предпочтительным по отношению к традиционно используемому не-селективному плазмаферезу.

Учитывая научные традиции клинический опыт кафедры и клиники, в перспективе целесообразно было бы возродить существование научно- исследовательского центра и восстановительного центра для лечения нервно-мышечных заболеваний наследственного и приобретенного характера в Северо-Западном регионе России. При заведовании В.С. Лобзина кафедра фактически и являлась таким центром. Существование подобных центров широко представлено в европейских странах. Для осуществления этой задачи требуется организовать проведение современных морфологических исследований биоптатов мышечной ткани с использованием специфических методов окраски, гистохимических исследований ферментов окисления, гликолиза, энергетического обмена, и использованием морфометрических методов анализа распределения мышечных волокон различного типа, методов иммуногистохимии, позволяющих определять

белковые соединения, несинтезирующиеся в организме при определенных наследственных миодистрофиях, а также определения антигенов и антител непосредственно в мышечной ткани, с одновременным проведением при необходимости электронной микроскопии. Такие исследования должны интегрироваться с другими кафедрами в Санкт-Петербурге, России и зарубежными центрами. Такая перспектива научного развития кафедры, кроме вышеуказанных направлений, заключается и в разработке проведения генотерапии при миодистрофиях.

Научные исследования по наследственным и аутоиммунным нервно-мышечным заболеваниям продолжаются. В частности проводится анализ возможностей диагностики и лечения спинальных амиотрофий М.Г. Соколова, Л.А.Сайкова). Делаются попытки гено-коррекции вальпровой кислотой спинальной амиотрофии Верднига Гоффмана. Работа проводится совместно с отделением неврологии «Детского Хосписа» Санкт Петербурга. Продолжаются разработки методов терапии миастении и полимиозита, планируется внедрение морфогистохимических методов диагностики при идиопатических воспалительных миопатиях (Т.М.Алексеева, В.С.Деметчик). Проводятся молекулярно-генетические исследования при митохондриальных формах. Наряду с молекулярно-генетическими исследованиями проводится электронная микроскопия мышц (Л.А.Сайкова, Л.С.Онищенко).

По-прежнему проблема нервно-мышечных заболеваний является одной из основных направлений научных исследований кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова.

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МИОПАТИИ: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ, ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ Алексеева Т.М., Сайкова Л.А.

Резюме

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – группа системных аутоиммунных заболеваний, характеризующиеся хроническим воспалением скелетной мускулатуры. Основными представителями ИВМ являются дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ). Изучение патогенеза, разработка методов диагностики и лечения ИВМ являются традиционными для кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова, и в статье представлены результаты наблюдений авторов, проведенных в условиях клиники неврологии. Изучены клинические и иммунологические особенности воспалительных миопатий, показана диагностическая значимость различных методов исследования, включая клинко-неврологическое, электрофизиологическое, гистоморфологическое, иммунологическое и МРТ мышц, уточнены критерии диагноза воспалительных миопатий. Приведены основные направления лечения ИВМ, включая глюкокортикостероидную и цитостатическую терапию. Обоснована целесообразность проведения иммуномодулирующей терапии: внутривенного иммуноглобулина, ингибиторов фактора некроза опухоли α , методов эфферентной терапии и различных иммуномодуляторов. Описан опыт применения эфферентной терапии ИВМ с использованием 2-х методик: плазмафереза и плазмообмена криосорбированной аутоплазмой, показаны преимущества последнего.

Ключевые слова: идиопатические воспалительные миопатии, дерматомиозит, полимиозит, диагностические критерии, иммуномодулирующая терапия, плазмаферез.

Summary

The Idiopathic Inflammatory Myopathies (IIM) – group of the system autoimmune diseases, being characterized a chronic inflammation of skeletal muscles. The main representatives of IIM are дерматомиозит (DM) and полимиозит (PM). Studying of pathogenesis, development of methods of diagnostics and treatment of IIM are traditional for neurology chair of akad. S. N. Davidenkova of the North Western medical university of I.I. Mechnikova, and results of observations of the authors made in the conditions of clinic of neurology are presented in article. Clinical and immunological features of inflammatory myopathies are studied, the diagnostic importance of various methods of research, including kliniko-neurologic, electrophysiological, gистоморфологический is shown, immunological and MRT of muscles, are specified criteria of the diagnosis of inflammatory myopathies. The main directions of treatment of IIM, including glyukokortikosteroidny and cytostatic therapy are given. Expediency of carrying out immunomodulating therapy is proved: intravenous immunoglobulin, inhibitors of a factor of a necrosis of a tumor α , methods of efferent therapy and various immunomodulators. Experience of application of efferent therapy of IIM with use of 2 techniques is described: plasma exchange and plasma exchange of cryosorbed autoplazmy, advantages of the last are shown.

Keywords: idiopathic inflammatory myopathies, дерматомиозит, полимиозит, the diagnostic criteria, immunomodulating therapy, a plasma exchange.

В группе нервно-мышечных болезней особое место занимают идиопатические воспалительные миопатии – аутоиммунные заболевания, характеризующиеся хроническим воспалением скелетной мускулатуры. Это обусловлено трудностями диагностики, наличием атипичных форм заболевания, системностью поражения с развитием в ряде случаев тяжелых двигательных дефектов с нарушениями глотания и дыхательными расстройствами, недостаточной эффективностью существующих методов терапии. Основными представителями ИВМ являются дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ). В эту группу входят также миозит с клеточными включениями (МКВ), паранеопластический ПМ и ДМ, миозит, ассоциирующийся с системными заболеваниями соединительной ткани и другие более редкие формы [1].

Кафедра неврологии им. С.Н. Давиденкова Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова имеет более чем 50-летний опыт изучения воспалительных миопатий, и традиции, заложенные ведущими нейромиялогами академиком С.Н. Давиденковым, профессорами Л.В. Догель, В.С. Лобзиным, Л.А. Сайковой, продолжают и в настоящее время [3]. В последние 10 - 15 лет существенно изменились взгляды на основные аспекты проблемы. Доказаны патогенетические и гистоморфологические различия ДМ и ПМ, которые ранее рассматривали как два варианта одного заболевания [8]. Описаны многочисленные случаи сочетания ПМ и ДМ с системными заболеваниями соединительной ткани и опухолями [2,8].

В течение последних 20 лет в клинике нервных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования, а ныне СЗГМУ им. И.И. Мечникова обследовано 286 пациентов с различными формами ИВМ, изучены механизмы патогенеза, предложена клинко-патогенетическая классификация, разработаны новые подходы к диагностике и терапии этой тяжелой группы заболеваний [1, 4]. Использованы следующие методы исследования: клинические, биохимические,

иммунологические, электронейромиография, МРТ мышц, гистоморфологический и статистические.

Группа ИВМ характеризуется клинической неоднородностью нозологических форм. Существуют как тяжелые варианты заболевания с грубыми двигательными нарушениями, так и более легкие формы с минимальными парезами и субклиническим типом течения. Но, несмотря на гетерогенность клинических проявлений, основным признаком при всех формах ИВМ является системное поражение поперечнополосатой мускулатуры с развитием парезов чаще проксимальных групп мышц. Мышечный синдром характеризуется болями в мышцах, наличием атрофий, ретракций мышц, мышечной слабостью, утомляемостью, нарушением двигательных функций с особой формулой двигательных расстройств.

В настоящее время ДМ выделен в отдельную нозологическую единицу и, соответственно, о каждом синдроме речь может идти только при этой форме ИВМ. При других формах воспалительных миопатий поражения кожи отсутствуют. Кожный синдром при ДМ может быть представлен не только в виде острых воспалительных изменений по типу эритемы с отеком и индурацией кожи, поражений подкожной клетчатки и слизистых оболочек (77,3%), но и в виде хронических изменений дистрофического и вазомоторного характера (22,7%).

Неврологический синдром присутствует у большинства пациентов с ИВМ и представлен симптомами поражения периферической нервной системы в виде полиневритического симптомокомплекса (58,4 %) и корешкового синдрома (42,0 %).

Висцеральные поражения не играют ведущей роли в клинической картине ИВМ. Наиболее тяжелыми у наших пациентов были проявления со стороны дыхательной системы и среди них фиброзирующий альвеолит, который у некоторых пациентов развивался как моноорганный синдром и имел тяжелое клиническое течение. Встречались единичные случаи поражения сердца по типу тяжелого миокардита.

Основную ценность среди лабораторных исследований, которые подкрепляют клиническую диагностику, представляет уровень активности сывороточных ферментов: КК и ЛДГ [1,8]. Повышенный уровень активности КК выявлен у 54,5% наших пациентов, при этом у части больных (7,5%) активность КК повышалась в 10 и более раз. Как правило, это повышение соответствовало острой фазе заболевания, тяжелому поражению мышечной системы. Параллельно повышению активности КК, но менее значительно, в острый период заболевания повышалась и активность ЛДГ. Уровень активности сывороточных ферментов является не только диагностическим критерием при всех формах ИВМ, но и служит ориентиром адекватности проводимой терапии.

Иммунологическое исследование выявило общие закономерности, характерные для большинства пациентов с ИВМ: лимфопению и снижение уровня Т-лимфоцитов, нарушение дихотомии Т-хелперы 1/Т-хелперы 2 при невысоком уровне антител в период ремиссии и дисбалансом функционирования клеток воспаления.

Поскольку цитокины являются регуляторами взаимодействия между иммунокомпетентными клетками, а также участниками воспаления, мы изучили уровни и синтез цитокинов [1,10]. Общей закономерностью для ДМ и большинства форм ПМ оказалось повышение спонтанного синтеза провоспалительного цитокина ИФН γ , который является основным индуктором воспаления, а также выполняет регулируемую и активирующую роль на все клеточные типы ответа и ингибирующую на синтез антител. Уровень синтеза других провоспалительных цитокинов - ИЛ-8 и ФНО α - был также повышен.

Эти данные позволяют сделать вывод о значительной активности воспалительного процесса при участии клеток воспаления (нейтрофильных гранулоцитов), которые активируются этими цитокинами.

Несмотря на повышенный уровень спонтанного синтеза ИФН γ , ИЛ-8 и ФНО α , дополнительная активация не приводила к значительному повышению продукции этих цитокинов. Более всего были снижены резервы клеток к синтезу ИЛ-8. Это указывает на снижение резерва функциональной активности иммунной системы у обследованных пациентов и хронический прогрессирующий характер аутоиммунного воспаления при большинстве форм ИВМ, обусловленный функциональной дефектностью клеток – продуцентов этих цитокинов.

Таким образом, данные иммунологического исследования наших пациентов показали высокую активность хронического воспалительного процесса, наличие нарушений на уровне регуляции функционирования иммунокомпетентных клеток и снижении их функциональных резервов. Эти изменения иммунной системы у пациентов с ИВМ приводят к неадекватности реагирования и способствуют поддержанию хронического течения заболевания [1].

Наличие целого ряда сходных изменений иммунных показателей при различных формах ИВМ и значительных отличий не только между ДМ и ПМ, но и среди разных форм ПМ свидетельствует о разнородности механизмов развития этих заболеваний. Существует взаимозависимость тяжести и продолжительности течения ИВМ с некоторыми иммунными параметрами и их выраженностью. Клинически более тяжелые формы ИВМ характеризуются выраженной лимфопенией и наличием дисбаланса синтеза про- и противовоспалительных цитокинов. При клинически менее тяжелых формах ИВМ повышен синтез провоспалительных цитокинов с одновременным усилением синтеза регуляторного противовоспалительного цитокина ИЛ-10, который имеет существенное значение для ограничения как воспаления, так и активности Т-хелперов 1 типа. Соотношение уровней цитокинов разного действия, в частности провоспалительных ИЛ-8 и ФНО α и противовоспалительного ИЛ-10, имеет значение для оценки тяжести течения и прогноза воспалительных миопатий. Соблюдение этого баланса благоприятно для течения заболевания [1].

При игольчатой ЭМГ у большинства пациентов в период обострения заболевания выявляли увеличение количества полифазных ПДЕ (более 50% - 70%), в период клинической ремиссии % полифазных ПДЕ достоверно снижался ($p < 0,05$). Изменения параметров ПДЕ у 86,9% больных сводились к снижению длительности и амплитуды ПДЕ [1]. Результаты игольчатой ЭМГ являются одним из критериев диагноза ИВМ, так как дают возможность определить миопатический паттерн ПДЕ, то есть выявить признаки первично-мышечного поражения при ИВМ, предоставляют дополнительную информацию об остроте и активности патологического процесса, позволяют оценить степень тяжести поражения мышечных волокон [5].

При ЭНМГ исследовании в части случаев (28,9%) выявили поражение сенсорных и в меньшей степени моторных волокон. У тяжелых больных с ДМ и ПМ определяли умеренное снижение скорости проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов рук и ног, снижение амплитуды и площади М-ответов. ЭНМГ - картина при ИВМ представлена признаками умеренно выраженной аксонопатии преимущественно сенсорных волокон. Стимуляционная ЭНМГ может использоваться в качестве вспомогательного метода исследования, так как позволяет выявить у пациентов

с ИВМ признаки вовлечения в патологический процесс периферических нервов и определить степень их поражения при различных формах заболевания [1].

Методы визуализации (МРТ мышц) имеют существенное значение в диагностике ИВМ, так как позволяют не только оценить структурные изменения мягких тканей конечностей, но и дифференцировать между собой воспалительные изменения и жировую дистрофию мышц, что имеет существенное значение в проведении дифференциального диагноза с прогрессирующими мышечными дистрофиями. При МРТ-исследовании мышц пациентов с ИВМ целесообразно использовать различные импульсные последовательности: не только стандартные T1 ВИ и T2 ВИ, но и STIR ИП или T2 ВИ с функцией Fat Sat, которая обеспечивает «подавление» сигнала от жировой ткани и позволяет определить стадию развития воспалительного процесса при ИВМ. В остром периоде изменения представлены отеком мягких тканей, что проявляется увеличением объема мышц и соответствующим изменением интенсивности сигнала (гиперинтенсивным на T2 ВИ, STIR ИП, гипо- или изоинтенсивным на T1 ВИ). В хронической стадии заболевания изменения мышц, выявляемые на МРТ, представлены преимущественно атрофическим перерождением скелетных мышц и их жировой дегенерацией. Объем мышц уменьшен, а межмышечных перегородок увеличен, интенсивность сигнала мышечной ткани соответствует жировой ткани (гиперинтенсивный сигнал на T1, T2 ВИ, гипоинтенсивный на STIR ИП) [1].

Данные наших гистоморфологических исследований биоптатов мышц (99 наблюдений) позволили выявить наиболее типичные патоморфологические признаки ИВМ. Это воспалительная клеточная инфильтрация чаще лимфоидными элементами и гистиоцитами, реже плазматическими клетками и полинуклеарами, преимущественно интерстициальной локализации; некроз мышечных волокон в активной фазе заболевания; дистрофические изменения, в том числе перифасцикулярная атрофия, в хронической стадии заболевания; фиброзное или жировое перерождение мышечной ткани, а также признаки регенерации мышечных волокон. Выявлена корреляция между остротой и тяжестью течения заболевания и характером патоморфологических изменений. Массивная воспалительная клеточная инфильтрация, отек и набухание соединительной ткани, облитерация сосудов, некроз и регенерация мышечных волокон соответствовали тяжелому и острому течению ИВМ. Дистрофические изменения и диффузная воспалительная клеточная инфильтрация преобладали в хронических стадиях заболевания [1,8].

Как показывает наш клинический опыт, для диагностики ИВМ необходимо использовать комплекс методов исследования, включая клинико-неврологическое, электрофизиологическое, гистоморфологическое, иммунологическое, МРТ мышц. Однако диагностическая значимость каждого из перечисленных методов исследования различна. Основными для установления диагноза ИВМ являются:

1. Клинико-неврологическое исследование, которое позволяют выявить характерный мышечный синдром и типичные кожные изменения при ДМ;
2. Определение активности сывороточных ферментов (КК и ЛДГ);
3. Игольчатая ЭМГ, позволяющая определить первично-мышечный характер заболевания.

Остальные методы исследования при ИВМ можно рассматривать как дополнительные, позволяющие подтвердить диагноз, установить степень тяжести и генерализации патологического процесса. Гистоморфологическое исследование подтверждает наличие воспалительного и дистрофического процессов в мышечной ткани, некроза мышц или явлений васкулита. Иммунологическое исследование позволяет определить особен-

ности нарушений иммунного реагирования при отдельных формах ИВМ для выбора адекватной терапевтической тактики. ЭНМГ выявляет признаки вовлечения в патологический процесс периферических нервов. МРТ мышц позволяет дифференцировать воспалительные изменения и жировую дистрофию мышц, а также определить стадию развития воспалительного процесса при ИВМ [1].

На основании полученных данных комплексного клинико-неврологического и дополнительных методов исследования, нами уточнены и модифицированы критерии диагноза воспалительных миопатий [1]. Основными диагностическими критериями ИВМ являются:

1. Преимущественное поражение проксимальных групп мышц со специфической формулой двигательных расстройств, атрофиями, мышечно-сухожильными ретракциями и миалгиями;
2. Поражение кожи при ДМ;
3. Повышение активности сывороточных ферментов – КК и ЛДГ;
4. Миопатические изменения по данным ЭМГ (снижение длительности и амплитуды ПДЕ, полифазия ПДЕ).

Дополнительные критерии диагноза подтверждают наличие аутоиммунного воспаления в мышечной ткани и служат для оценки остроты и тяжести патологического процесса в целях выбора адекватной терапевтической тактики. К ним относятся, наряду с клинико-неврологическими данными:

1. Уровень активности КК;
2. Степень выраженности спонтанной активности, параметры рекрутирования ДЕ на ЭМГ;
3. Специфические гистоморфологические признаки по данным исследования мышечной ткани – интерстициальная и периваскулярная клеточная инфильтрация лимфоидными элементами, гистиоцитами, плазматическими клетками и полинуклеарами, отек межмышечной соединительной ткани, дистрофические изменения, некроз и регенерация мышечной ткани
4. Признаки воспалительного процесса по данным МРТ мышц,
5. Показатели иммунологического исследования.

В настоящее время по-прежнему остается наиболее применимой иммуносупрессивная терапия ИВМ с использованием различных схем глюкокортикостероидных (ГКС) и цитостатических (ЦС) препаратов [2,6,7].

Применение преднизолона целесообразно и обосновано при тяжелом остром или подостром течении заболевания, выраженных двигательных нарушениях, расстройствах глотания, фонации, дыхания, широкой генерализации поражения с вовлечением нервной системы и внутренних органов, наличии тяжелого болевого синдрома, неподдающегося другим видам лечения. Существуют различные методики применения ГКС-терапии. В последние годы большинство исследователей применяют ГКС в высоких дозах – 1,0–1,5 мг преднизолона на 1 кг массы тела ежедневно в течение нескольких недель или месяцев с последующим снижением дозы до поддерживающей.

У пациентов с агрессивным течением заболевания лечение начинают с пульс-терапии метилпреднизолоном-сукцинатом (medrol-США, methypred-Финляндия, urbason-Германия), относящимся к группе синтетических ГКС с выраженной и длительной противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью. Наличие в составе

препарата метильной группы способствует проникновению его через клеточную мембрану, обеспечивая высокую фармакологическую активность (по сравнению с преднизолоном-ацетатом). При проведении пульс-терапии метилпреднизолон назначают в дозе 500–1000 мг в 250 мл физиологического раствора в/в капельно ежедневно или через день (1000 мг) – три-пять введений. В дальнейшем продолжают терапию приемом метилпреднизолона внутрь. Проведение пульс-терапии позволяет достигнуть быстрого положительного эффекта при минимальном количестве осложнений [2].

Лекарственными средствами «второй линии» при лечении ИВМ считаются ЦС препараты, такие как метотрексат, азатиоприн, циклофосфан, хлорбутин. Они применяются изолированно или в сочетании с ГКС.

Обоснованием для назначения ЦС терапии при ИВМ являются следующие критерии: необходимость отмены или уменьшения ГКС, когда у пациента развиваются значительные осложнения, несмотря на ответ на ГКС; повторные обострения при попытке снизить высокую дозу ГКС; неэффективность адекватной дозы преднизолона в течение 2-3-месячного курса лечения; быстро прогрессирующее заболевание с развитием тяжелой слабости и дыхательной недостаточности. Раннее назначение ЦС препаратов целесообразно при некоторых клинко-иммунологических подтипах ИВМ, зарекомендовавших себя как стероидорезистентные: например, при выявлении анти-Jo-1-антител, а также при МКВ [2].

Перспективным направлением терапии ИВМ является иммуномодулирующая терапия, которая включает применение внутривенного иммуноглобулина (ВИГ), ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), методов эфферентной терапии и различных иммуномодуляторов [1].

Использование высоких доз ВИГ обычно обусловлено неэффективностью традиционного лечения и во всех случаях приводит к преодолению резистентности к проводимой иммуносупрессивной терапии [9]. Введение ВИГ начинают с минимальной дозы 0,4 мг/кг в сутки, постепенно повышая в течение последующих 5-ти дней до достижения общей дозы 2 г/кг массы тела. Затем повторяют трехдневные курсы 1 раз в месяц в течение 3–6 месяцев. По мере наступления терапевтического эффекта следует снижать дозу преднизолона и ЦС препаратов.

Согласно литературным данным, ВИГ у большинства пациентов с ПМ и ДМ оказывает положительный клинко-лабораторный эффект. Использование ВИГ, как считают многие исследователи, является наиболее безопасным методом лечения ИВМ, побочные эффекты отмечаются крайне редко. Однако действие препарата кратковременное и улучшение длится не более 8 недель, что требует проведения повторных введений [9].

Новым направлением в фармакотерапии ИВМ является применение ингибиторов ФНО α – этанерсепта и инфликсимаба и препаратов, блокирующих пролиферацию В-клеток – ритуксимаба, представляющего собой рекомбинантные химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов. Имеются отдельные сообщения об эффективности этих препаратов в терапии ИВМ [2,7].

В связи с преобладанием в патогенезе всех форм ИВМ нарушений на уровне регуляции функционирования иммунокомпетентных клеток и снижении их функциональных резервов, перспективным и патогенетически обоснованным является применение иммуномодулирующей терапии при этих заболеваниях, особенно иммунорегуляторных препаратов, не обладающих гормональным действием. Хорошо зарекомендовал себя способ лечения ДМ и хронических форм ПМ иммунокорректорами: ферментным

препаратом вобэнзим в сочетании со стимулятором окислительно-восстановительных процессов – янтарной кислотой [4].

С целью коррекции иммунных расстройств для лечения ИВМ может быть использован отечественный синтетический пептидный препарат тимодепрессин, состоящий из D-аминокислотных остатков глутаминовой кислоты и триптофана. Тимодепрессин оказывает иммуномодулирующее действие при ИВМ, сопровождающееся положительным клиническим эффектом, и может быть рекомендован как препарат выбора у лиц, страдающих легкими и средней степени тяжести формами ИВМ, впервые получающих иммуносупрессивную терапию или не имеющих результатов от стандартных иммуносупрессивных препаратов [1].

В течение последних нескольких десятилетий для лечения воспалительных миопатий применяются методы эфферентной терапии. Стандартным методом эфферентной терапии является неселективный плазмаферез (ПА), который основан на замене плазмы пациента компонентами, препаратами крови или кровезаменителями. В клинике нервных болезней СЗГМУ им. И.И. Мечникова накоплен положительный опыт использования комбинированной методики эфферентной терапии – плазмообмена криосорбированной аутоплазмой (ПО КСАП), который следует рассматривать как часть комплексной патогенетической терапии при различных вариантах ИВМ. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии эфферентной терапии на состояние мышечной системы, улучшении ее трофики, уменьшении воспалительных явлений. Эти положения подтверждены клинико-лабораторными и ЭМГ данными: у большинства наших пациентов уменьшилась выраженность и распространенность миалгий, полиневритических расстройств, снизились уровни активности КК и ЛДГ, уменьшилась степень выраженности спонтанной активности мышечных волокон по данным ЭМГ, наблюдалась тенденция к снижению числа полифазных ПДЕ. На фоне эфферентной терапии установлено снижение бактерицидной активности нейтрофильных гранулоцитов (по НСТ тесту), снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИФН γ , ФНО α , ИЛ-8) и увеличение синтеза противовоспалительного цитокина (ИЛ-10), что свидетельствует о снижении активности аутоиммунного воспаления [1].

Лечение ИВМ представляет собой сложную проблему и требует дифференцированного подхода в зависимости от клинико-неврологических, электрофизиологических, иммунологических, гистоморфологических показателей у пациентов с ИВМ. Выбор метода лечения определяется формой заболевания, степенью тяжести и характером течения патологического процесса. При острых формах заболевания, обострении хронического течения, тяжелых двигательных расстройствах и высоких лабораторных показателях активности процесса предпочтительнее начинать лечение с проведения курса эфферентной терапии, пульс-терапии метилпреднизолоном, применения ВИГ. Клинически тяжелые формы с нарушениями глотания и дыхательными расстройствами требуют проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Затем по показаниям следует назначать иммуносупрессивную терапию ГКС и ЦС препаратами. При хроническом течении заболевания и клинических формах средней степени тяжести также целесообразно проведение эфферентной терапии с последующим назначением по показаниям ГКС терапии или иммуномодуляторов (вобэнзим, тимодепрессин). ЦС препараты обоснованно подключать при стероидорезистентных формах изолированно или в сочетании с ГКС препаратами. При хронических формах ИВМ в фазе ремиссии и при минимальных клинических симптомах целесообразно назначение поддерживающих доз ГКС препаратов и тимодепрессина, про-

ведение симптоматической терапии. Иммуномодулирующую терапию тимопрессином имеет смысл проводить курсами с частотой 1 раз в 4–6 месяцев в соответствии с клинико-неврологическими, биохимическими и иммунологическими данными.

Прогрессиентность течения заболевания при всех формах болезни, за исключением отдельных вариантов ДМ и миалгической формы ПМ, требует проведения постоянной поддерживающей терапии. Развитие миодистрофического процесса в мышечной ткани при ИВМ, который характеризуется значительной выраженностью деструкции и регенерации мышц на фоне аутоиммунного воспаления, определяет целесообразность использования в восстановительном периоде лечения препаратов, улучшающих центральную и периферическую гемодинамику (инстенон, актовегин), антигипоксантов (мексидол), антихолинэстеразных препаратов и витаминов группы В.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Алексеева Т.М. Идиопатические воспалительные миопатии: дис. ...д-ра мед. наук / Т.М. Алексеева. – СПб., 2008. – 348 с.
2. Антелава О. А. Новые аспекты фармакотерапии идиопатических воспалительных миопатий (обзор литературы) / О. А. Антелава, С. К. Соловьев, А. Н. Хитров // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. – № 8. – С. 627–629.
3. Догель Л. В. Полимиозит (клиника, патоморфология, лечение) : дис. ... д-ра мед. наук / Л. В. Догель. – Л., 1973. – 513 с.
4. Сайкова Л. А. Хронический полимиозит / Л. А. Сайкова, Т. М. Алексеева. – СПб. : Фолиант, 2000. – 120 с.
5. Barkhaus P. E. Quantitative EMG in inflammatory myopathy / P. E. Barkhaus, S. D. Nandedkar, D. B. Sanders // Muscle Nerve. – 1990. – Vol. 13. – P. 247–253.
6. Briani C. Update on idiopathic inflammatory myopathies / C. Briani, A. Doria, P. Sarzi-Puttini // Autoimmunity. – 2006. – Vol. 39 – № 3 – P. 161–170.
7. Choy E. M. H. Treatment of dermatomyositis and polymyositis / E. M. H. Choy, D. A. Isenberg // Rheumatology. – 2002. – Vol. 41. – P. 7–13.
8. Dalakas M. C. Polymyositis and dermatomyositis / M. C. Dalakas, R. Hohlfield // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – № 9388. – P. 971–982.
9. Dalakas M. C.. The role of high-dose immune globulin intravenous in the treatment of dermatomyositis / M. C. Dalakas // Int. Immunopharmacol. – 2006. – Vol. 6. – № 4. – P. 550–556
10. Salomonsson S. Cytokines in idiopathic inflammatory myopathies / S. Salomonsson, I. E. Lundberg // Autoimmunity. – 2006. – Vol. 39. – № 3. – P. 177–190.

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА МИАСТЕНИИ

Косачев В.Д., Сайкова Л.А.

CLINICAL CRITERIA OF MYASTHENIA GRAVIS PROGNOSIS

V.D. Kosachev, L.A. Saikova

Резюме.

Обследовано 462 больных миастенией. На основании длительного катамнестического наблюдения проведен клинико-неврологический анализ развития и течения различных форм заболевания. Это позволило выявить прогностически неблагоприятные клинические критерии течения миастении, с учетом которых представляется возможность своевременно определить дифференцированный выбор адекватной корригирующей патогенетической терапии миастении.

Ключевые слова: миастения, прогноз, критерии прогноза.

Summary.

462 patients with a myasthenia gravis are surveyed. On the basis of long katamnestic supervision the kliniko-neurologic analysis of development and a current of various forms of a disease is carried out. It allowed to reveal predictively adverse clinical criteria of a current of a myasthenia gravis taking into account which opportunity in due time to define the differentiated choice of adequate corrective pathogenetic therapy of a myasthenia gravis is represented.

Key words: myasthenia gravis, prognosis, prognosis criteria.

Введение. Миастения – тяжелое нервно-мышечное заболевание с прогрессирующим течением, главным клиническим проявлением которого является патологическая утомляемость мышц, приводящая к парезам и параличам (4,6,8,9).

В генезе развития данного заболевания большое значение имеют аутоиммунные нарушения – образование аутоантител к никотиновому холинорецептору концевой пластинки мышечного волокна, в результате чего нарушается нейротрансмиссия на уровне нервно-мышечного синапса (2,5,7,9).

Прогноз при миастении, в отношении, как жизни, так и выздоровления, если не проводится своевременно патогенетическая терапия, весьма неблагоприятен. Выявление прогностически значимых факторов течения миастении улучшает планирование неотложных мероприятий и обеспечивает своевременный и адекватный выбор методов патогенетической терапии (1,3,10).

Целью настоящего исследования явилось определение клинических прогностических критериев развития и течения различных форм миастении.

Материалы и методы. Обследовано 462 больных миастенией с различными формами заболевания (генерализованная форма - 331 больной, глазная – 76, глоточно-лицевая – 55) в возрасте от 19 до 58 лет и длительностью заболевания от трех месяцев до пяти лет. У 34(7,4%) из них миастения сочеталась с тимомой. Женщин было 287 (62,1%), мужчин 175 (37,9%), средний возраст больных составил 39,7 лет. Из 462 больных миастенией 188(40,7%) подверглись тимэктомии, остальным пациентам применяли медикаментозную патогенетическую терапию.

Проведен анализ клинико-неврологического развития и течения миастении у больных в зависимости от характера начальных моносимптомов, сроков (длительности) развития полной клинической картины заболевания и степени выраженности прозериновой пробы. Систематизация и оценка полученных результатов проводились на основании длительного катамнестического наблюдения.

Результаты и их обсуждение. Провели анализ течения и прогрессирования некоторых форм миастении в зависимости от сроков (длительности) развития полной клинической картины заболевания. У 134 (40,5%) больных с генерализованной формой миастении при быстром развитии полной клинической картины заболевания (в течение 3-х месяцев) компенсация миастенических симптомов наступала при назначении в среднем $5,1 \pm 0,3$ стандартных доз АХЭ-препаратов, а при более медленном развитии болезни (в течение 12-ти месяцев) у 92 (27,8%) больных средняя доза АХЭ-препаратов была достоверно ниже ($p < 0,05$), и составила $3,7 \pm 0,3$.

Кроме того, отмечена зависимость тяжести миастении от сроков развития полной клинической картины. В группе больных с быстрым развитием заболевания (3 месяца) было выявлено 8,7% пациентов легкой степени и 28,3% - тяжелой, а в группе больных с медленным развитием генерализованной формы миастении (12 месяцев) пациентов легкой степени было в два раза больше (16,1%), а тяжелой – значительно меньше (19,3%).

Зависимость прогрессирования и тяжести течения миастении от сроков развития полной клинической картины сохранялась и в последующие годы. Так, например, через пять лет средние компенсирующие дозы АХЭ-препаратов возросли во всех группах с генерализованной формой миастении. Однако, у пациентов с быстрым развитием заболевания (3 месяца) они были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у больных с развитием миастении в течение 12 месяцев. Достоверное увеличение средних компенсирующих доз АХЭ-препаратов через пять лет у больных с быстрым развитием заболевания можно объяснить более интенсивным прогрессированием миастении у пациентов с генерализованной формой. Через пять лет пациентов легкой степени с быстрым развитием заболевания уменьшилось на 7,6%, а больных с тяжелой степенью увеличилось на 24,1%, в то время как в группе больных с медленным развитием полной клинической картины миастении пациентов легкой степени уменьшилось на 1,6%, а тяжелой степени увеличилось на 11,6%.

Аналогичная закономерность была выявлена и у больных с глоточно-лицевой формой миастении: компенсирующие дозы АХЭ-препаратов были достоверно выше ($p < 0,05$) у пациентов с быстрым развитием заболевания, чем в группе больных с медленным развитием. Через пять лет данная тенденция сохранялась – для компенсации симптомов больные нуждались в среднем в более высоких дозах АХЭ-препаратов, причем достоверно ($p < 0,05$) дозы были выше у больных с более быстрым развитием миастении, чем у больных с медленным развитием болезни.

Таким образом, выявлена зависимость степени тяжести и течения миастении от сроков (длительности) развития болезни. При быстром развитии полной клинической картины миастении (генерализованной или локальной) прогноз течения заболевания более неблагоприятный – степень тяжести и интенсивность прогрессирования проявляется с большей выраженностью, чем в группе больных с медленным развитием заболевания.

Дебют генерализованной и глоточно-лицевой форм миастении с моносимптомов дисфагии (нарушение глотания) или дизартрии (нарушение речи) является наиболее не-

благоприятным прогностическим критерием течения заболевания. Мы провели анализ сроков развития полной клинической картины данных форм миастении, в зависимости от характера моносимптомов при начальном проявлении заболевания. Сроки развития полной клинической картины были значительно меньше в группе больных с генерализованной формой миастении, у которых начало заболевания проявлялось дисфонией или дизартрией. Так, например, в течение трех месяцев полная клиническая картина миастении у данных пациентов развилась в 50,3% случаев, а в группе больных с начальными моносимптомами другого характера (глазные, мимические, слабость в конечностях и др.) – в 27,9% случаев.

У больных с локальной формой миастении (глоточно-лицевой) отмечалась аналогичная закономерность, но с более выраженной интенсивностью развития заболевания. В группе больных с глоточно-лицевой формой и начальными моносимптомами в виде дизартрии и дисфагии полная клиническая картина миастении развилась в течение трех месяцев в 62,1% случаев, а у больных с начальными моносимптомами другого характера (гипомимия, глазные симптомы и др.) – в 36,4% случаев.

Кроме того, мы провели анализ степени прогрессирования генерализованной и глоточно-лицевой форм миастении в зависимости от начальных моносимптомов. В группе больных с генерализованной формой миастении, у которых начальными моносимптомами были дизартрия и дисфония в течение 6 месяцев выявлено 52 (31,5%) пациента с тяжелой формой заболевания, а в группе больных с начальными моносимптомами другого характера (глазные, мимические симптомы, слабость конечностей и др.) – у 17 (10,3%) пациентов. Интенсивность прогрессирования заболевания также была более выраженной в первые месяцы у больных с начальными симптомами бульбарного характера. Так, например, тяжелая генерализованная форма миастении развилась в течение трех месяцев в группе больных с начальными моносимптомами дисфагии и дизартрии у 34 (20,6%) пациентов, в срок от трех до шести месяцев – у 19 (11,5%) пациентов, а в группе больных с начальными симптомами другого характера (глазные, мимические симптомы, слабость конечностей и др.) – у 8 (4,8%) и 10 (6,0%) пациентов соответственно.

У больных с глоточно-лицевой формой миастении при сравнении с больными генерализованной выявлена аналогичная закономерность развития и интенсивности прогрессирования тяжелой степени заболевания. Однако, показатели были несколько выше. У больных с начальными бульбарными моносимптомами тяжелая форма заболевания развилась в течение шести месяцев в 35,0% случаев, а в группе больных с начальными моносимптомами другого характера – в 12,5% случаев.

Таким образом, развитие степени тяжести заболевания и интенсивность прогрессирования миастенического процесса имеют прямую зависимость от начальных моносимптомов. Анализ наших данных исследования показал, что наиболее неблагоприятное течение миастении наблюдается у больных с начальными моносимптомами бульбарного характера.

Нами была отмечена зависимость величины компенсирующей дозы АХЭ-препаратов и интенсивности прогрессирования заболевания от степени выраженности прозеринового пробы. У больных миастенией, у которых степень прозеринового пробы была менее выраженной (независимо от клинической формы заболевания) необходимая компенсирующая доза АХЭ-препаратов достоверно возрастала ($p < 0,01$, $p < 0,05$). Данная закономерность отмечалась у больных после развития полной клинической картины миастении и через пять лет длительности заболевания.

Провели также анализ развития миастенического процесса в течение пяти лет у 97 больных с генерализованной формой средней степени тяжести в зависимости от выраженности прозериновой пробы. У 32 больных она была резко положительная, у 41 – положительная, у 24 – слабо положительная. Через пять лет у данных больных оценили прогрессирование миастенического процесса в зависимости от степени выраженности прозериновой пробы. У больных с резко положительной прозериновой пробой тяжелая степень развилась в 15,6% случаев, с положительной прозериновой пробой – в 21,9% случаев, а у больных со слабо положительной пробой – в 37,5%.

Следовательно, слабая выраженность прозериновой пробы является неблагоприятным прогностическим критерием течения миастении в виде более интенсивного прогрессирования миастенического процесса и тяжести течения заболевания.

Тяжесть течения миастении зависит и от клинической формы заболевания. Мы провели сравнительную оценку тяжелого течения миастении в зависимости от клинического проявления болезни. Наиболее тяжелое течение заболевания отмечалось в группе больных с глоточно-лицевой формой миастении (больных легкой степени не выявлено, тяжелой – 43,6%). На втором месте по тяжести течения заболевания находилась генерализованная форма (больных легкой степени – 4,8%, тяжелой – 16,6%). Наиболее благоприятное течение миастении отмечалось у больных с глазной формой, так как 100,0% больных составляло легкую степень заболевания.

Следовательно, более неблагоприятный прогноз течения миастении у больных с глоточно-лицевой формой (43,1% составили пациенты тяжелой степени), а наиболее благоприятным течением является глазная форма миастении (100,0% - пациенты легкой степени).

Кроме того, утяжеляющим фактором течения миастении является сопутствующая тимоме – интенсивно развивается генерализация симптомов, часто появляются дыхательные расстройства и прозеринорезистентность. Следует также отметить, что прозеринорезистентность является фактором риска неблагоприятного течения для всех форм миастении. Сопутствующие заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы также являются прогностически неблагоприятными факторами течения всех форм миастении.

Заключение. Клинико-неврологическое изучение развития и течения различных форм миастении у больных и длительное катамнестическое наблюдение позволило выявить критерии наиболее неблагоприятного течения заболевания: быстрое развитие полной клинической картины миастении (в течение 3-х месяцев), манифестация заболевания бульбарными симптомами, слабо положительная прозериновая проба. Кроме того, утяжеляющим фактором течения миастении являются сопутствующие тимомы, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

Раннее выявление прогностически неблагоприятных критериев течения миастении позволяет своевременно определить дифференцированный выбор адекватной корригирующей патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Баранов В.В. Оптимизация диагностики и лечения миастении (клинико-иммунол. исслед.): Автореф. дис.....канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 24 с.

2. Гехт Б.М., Ланцова В.Б., Сепп Е.К. Значение определения аутоантител к ацетилхолиновому рецептору в диагностике и патогенезе миастении// *Неврол. Журн.*- 2003. – Т.8, прилож. №1.- С. 35-37.
3. Косачев В.Д. Оптимизация диагностики, лечения и прогнозирования миастении: Автореф. дис....д-ра. мед.наук. – СПб., 2007. – 44 с.
4. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения – М.: Медицина, 1996. – 224 с.
5. Лобзин В.С., Полякова Л.А., Федотова Т.А. Диагностика, патогенез и лечение миастении при опухолях вилочковой железы// *Сов. Медицина.* – 1988. - №12. – С.79-82.
6. Пономарева Е.Н. Миастения // Минск: Изд. Мет, 2002.- 175 с.
7. Сайкова Л.А., Дементьева Л.Н., Косачев В.Д. Гистологические и гистохимические критерии диагностики миастении. – Сб. науч. трудов. – СПб.: ГИДУВ, 1993. –С. 75-77.
8. Сепп Е.К., Ланцова В.Б. Миастения. – М., 2002. – 64 с.
9. Сепп Е.К., Ланцова В.Б. Миастения. – 2008. – 112 с.
10. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Соколова А.Л. и др. Сорокалетний опыт лечения генерализованной миастении // *Хирургия.* -2004. - №5. – С. 32-38.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПРИ КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНЫХ АНОМАЛИЯХ

Лобзин С.В., Полякова Л.А., Юркина Е.А.

CRANIOVERTEBRAL ABNORMALITIES. NEUROLOGICAL POLYMORPHISM

S.V. Lobzin, L. A. Polyakova, E. A. Yurkina

Resume

Analysis of clinical observations were 500 patients with craniocervical junction abnormalities. The different types of bone anomalies of craniocervical junction and anomalies of brainstem and cerebellum have been described. Pathogenesis of various neurological syndromes has been identified.

Краниовертебральные аномалии (КВА) - это пороки развития краниовертебральной области (КВО), то есть затылочной кости, первых двух шейных позвонков, каудального отдела центральной нервной системы (продолговатого мозга и мозжечка). К ним относят: базилярное вдавление; платибазию и конвексобазию; ассимиляцию атланта; проатлант; гипоплазию атланта; аномалию Киммерле; гипоплазию второго шейного позвонка (аксиса), аномалию Арнольда-Киари, кисту четвертого желудочка Денди-Уокера. [1] Начало изучению аномалий развития краниовертебрального отдела человека положили Р. Колумб и Дж. Аккерман (1790), описавшие аномалию развития основной части затылочной кости, которая в дальнейшем Бергом и Ретциусом (1855) была названа базилярным вдавлением (impression baseos). В конце 19 и начале 20-ого столетия были описаны - ассимиляция атланта, гипоплазия С1-С2 позвонков - каудальное смещение мозгового ствола (Chiari 1891, 1895) и миндалин мозжечка (Arnold 1894). [2] В клинике

нервных болезней Ленинградского института усовершенствования врачей изучение неврологических синдромов при аномалиях краниовертебральной области было начато в 1949 году С.Н. Давиденковым, продолжено Е.Н. Дерябиной (1961) и профессором В.С. Лобзиным и соавторами (1988).

Современные исследования в области неврологии, нейрохирургии, радиологии позволили расширить представления о частоте встречаемости, классификации некоторых аномалий краниовертебральной области, о их значимости в развитии неврологических синдромов.

В настоящее время известно, что генетический контроль формирования структур краниовертебрального перехода осуществляют Нох-гены, выделяющие факторы регуляции «плана тела» и гены Рах-семейства, определяющие контроль аксиальных образований. [3] Согласно исследованиям С. Т. Ветрилэ и соавт. (2008) дисплазии имеют мультифакториальное наследование. [5]

Данные о распространенности КВА в популяции по данным различных авторов колеблется от 0,25-2%. У мужчин встречаются чаще, чем у женщин. Частота встречаемости данного типа составляет 0,8-8,2 на 1000 населения. Высокая клинико-функциональная значимость структур cerebro-спинального перехода определяет и в настоящее время практический интерес к изучению причин и условий формирования неврологических синдромов при КВА. Важным является выявление корреляции между нейровизуализационно-верифицированной патологией КВО и развитием или отсутствием неврологических синдромов.

Нами проведен анализ результатов многолетних наблюдений за больными с КВА (более 500 больных), находившимися на лечении в клинике, из них 90 % больных поступали с ошибочными диагнозами. Целенаправленные и поэтапные рентгенологические и магнитно-резонансные исследования выявили различные виды костных аномалий КВО и аномалии Арнольда-Киари.

Базиллярное вдавление (impression baseos) представляло собой выпячивание (инвагинацию) в полость черепа краев затылочной кости, образующих большое затылочное отверстие, что деформировало основание черепа, изменяло его форму и уменьшало размеры задней черепной ямки. Часто при базиллярном вдавлении зуб эпистрофея проникал в большое затылочное отверстие, вызывая сдавление ствола головного мозга. [4]

При базиллярном вдавлении часто приподнимался и нижний край Блюменбахова ската. В выраженных случаях скат принимал горизонтальное положение, создавая впечатление «плато», уплощения основания черепа (платибазия). При этом боковые отделы средней черепной ямки находились на одном уровне с задней черепной ямкой. В крайних случаях скат принимал вид выпуклой поверхности – базального кифоза («горб ската» или конвексобазия). Платибазия и конвексобазия обязательно предполагали недоразвитие ската, его укорочение. Зубовидный отросток и передняя дуга атланта отклонялись эндокраниально. Многими авторами платибазия и конвексобазия рассматриваются как передний вариант базиллярного вдавления.

Ассимиляция атланта затылочной костью (окципитализация) представляла слияние первого шейного позвонка с затылочной костью вследствие нарушения дифференцировки и недоразвития его элементов в эмбриогенезе. Ассимиляция атланта предполагала обязательную гипоплазию позвонка (тела или дуги), аплазию задней дуги или ее расщепление, гиперостозы. Слияние атланта с затылочной костью в одних случаях было полным, (и тело, и задней дуги), что приводило к отсутствию атланта-окципитального сочленения, в других-частичным-только задней дуги или половины тела атланта. Ассимиляция атланта

деформировала большое затылочное отверстие. Компенсаторно увеличивался физиологический лордоз на верхнешейном уровне позвоночника (гиперлордоз).

Проатлант представлял собой манифестацию дополнительных позвонков в виде одного или нескольких костных фрагментов между затылочной костью и первым шейным позвонком.

Аномалия Киммерле - в виде частичного или полного костного моста над бороздой позвоночной артерии на задней дуге атланта, возникала вследствие оссификации атлантоокипитальной связки. Различали варианты строения канала (задний, боковой, смешанный), одно- и двухсторонний. Толщина костного мостика и величина отверстия значительно варьировали, что определяло степень возможной компрессии позвоночной артерии, ее симпатического сплетения, первого шейного корешка. Аномалия Киммерле порой была случайной анатомической деталью первого шейного позвонка или она сочеталась с другими морфологическими особенностями КВО.

Недоразвитие второго шейного позвонка на ранних этапах эмбриогенеза проявлялось в виде гипоплазии тела позвонка, гипоплазии или аплазии его зубовидного отростка, а также в виде «зубовидной кости» (*os odontoideum*, G.Bewan, 1863). «Зубовидная кость» представляла отшнуровывание зубовидного отростка (эпистрофея) от тела аксиса в виде самостоятельной кости. При этом размер щели между зубом и телом второго шейного позвонка колебался от 1 до 4 мм. Наличие замыкательных пластинок на отростке и теле второго позвонка позволяло дифференцировать «зубовидную кость» от перелома аксиса.

Важную роль в диагностике костных КВА играло целенаправленное поэтапное рентгенологическое исследование:

- черепа и шейного отдела позвоночника в двух проекциях;
- прицельное рентгенологическое исследование КВО в боковой проекции и задней проекции через открытый рот;
- томография КВО с функциональными пробами (сгибание и разгибание головы);
- рентгенография большого затылочного отверстия (БЗО) по Альтшулю;

В качестве диагностических критериев КВА использовались рентгенологические линейные и угловые измерения: линия Чемберлена, Мак-Грегора, Фишгольда-Метцгера, Мак Рея, показатели Клауса, величины сфеноидального, сфеновертебрального и краниовертебрального углов.

Рентгенологическое исследование показывало, что костные аномалии КВО, как правило, носили комбинированный характер. Базилярная импрессия колебалась в разной степени и границы линии Мак-Грегора варьировали от 10 до 40 мм. Базилярное вдавление могло сочетаться с ассимиляцией атланта, платибазией или конвексобазией, «зубовидной костью» или каждый вид аномалии развития встречался изолированно. Степень выраженности изменений также была вариабельна. Наличие КВА приводила к компенсаторному раннему развитию дегенеративно-дистрофических изменений в КВО – возникновению шейного гиперлордоза, миграции суставов, возникновению неоартрозов, появлению деформирующего артроза и подвывихов суставов.

У больных с аномалией Арнольда-Киари методы медицинской интраскопии (КТ и МРТ, ангиография и венография) позволяли визуально судить о структурных изменениях ствола головного мозга, мозжечка, спинного мозга, состояния желудочковой системы, мальформации сосудов мозга. Были выявлены МРТ-признаки гидроцефалии, гидромиелии, атрофии ствола головного мозга и мозжечка, грыжи мозжечка, эктопии миндалин мозжечка в просвет БЗО, позвоночного канала, кисты 4 желудочка Денди-Уокера.

Несмотря на возросшую информативность методов нейровизуализации, одним из первостепенных и основополагающих этапов диагностики аномалий развития КВО остается проведение неврологического обследования. Неврологические проявления КВА имели много общего с типичными симптомами шейных спондилогенных неврологических расстройств, порой напоминали рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, опухоль, инсульт, что затрудняло диагностику и дифференциальный диагноз при первичном обращении больного в стадии дебюта заболевания. Большое количество диагностических ошибок при распознавании КВА возникало прежде всего из-за неспецифичности неврологических симптомов, их полиморфизма, а порой отсутствия симптомов. По данным Т.А.Голимбиевской неврологические симптомы наблюдаются лишь у 58% больных с КВА.

Первые неврологические симптомы появлялись у больных с КВА в разном возрасте, начиная от рождения и до 60 лет (чаще в 30-40 лет). Этому способствовали дополнительные провоцирующие моменты в виде незначительных черепно-мозговых травм, травм шейного отдела позвоночника по типу гиперрефлексии или гиперэкстензии, а также профессиональные нагрузки на КВО.

Как правило, больные с КВА жаловались на несистемное головокружение и боли в шейно-затылочной области, связанные с движением головы, на слабость в конечностях, шаткость при ходьбе, гнусавость голоса, нарушение глотания и речи. Иногда жалобы отсутствовали, а морфологические изменения КВО выявляли случайно при рентгенологическом исследовании.

Первые предположения о КВА возникали в связи с наличием у больных врожденных диспластических признаков («стигм») в виде – «короткой шеи», («человек без шеи»), низкой границы роста волос сзади, ротационной установки головы, шейного гиперлордоза, реже гипоплазии нижней челюсти, асимметрии лица, «готического неба», кифосколиоза позвоночника, плоскостопия, деформации стоп типа Фридрейха, расщепления дуг позвонков, добавочных «шейных» ребер. Нередко выявлялись и сопутствующие аномалии внутренних органов (порок сердца, удвоение почек, гипо- или аплазия органов). Диспластические особенности строения скелета можно было отметить и у кровных родственников больных с КВА. Диагностика КВА была основана на выделении топически значимых неврологических синдромов кранио-церебрального, кранио-церебро-спинального и спинального уровней поражения нервной системы. Церебральные симптомы были ведущими при поражении на кранио-церебральном и кранио-цервикальном уровнях. При этом отмечались пирамидные, вестибулярные, мозжечковые симптомы, нарушения функций черепных нервов, признаки внутричерепной гипертензии, вегетативно-эндокринные симптомы, изменения психики, расстройства чувствительности.

Пирамидный синдром являлся основным при церебральном уровне поражения, отличался различной степенью выраженности от рефлекторного синдрома (в основном двустороннего или круциатного) до глубокого тетрапареза, вследствие поражения каудального отдела ствола головного мозга.

Мозжечковые нарушения занимали второе место по частоте встречаемости и характеризовались преобладанием симптомов поражения червя мозжечка или флюккулонодулярного комплекса.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром также был типичен для больных с КВА. Нередко гидроцефалия сочеталась с гидромиелией или проявляла себя кистой Денди-Уокера.

Вестибулярный синдром характеризовался несистемным головокружением и атаками, как правило, провоцируемыми движением головы. И был обусловлен поражением ядерной зоны вестибулярного нерва в стволе мозга.

Из черепных нервов наиболее часто при КВА страдала каудальная группа, что приводило к развитию бульбарного синдрома. Реже поражались зрительные, глазодвигательные и слуховые нервы.

При КВА определялись вегетативно-сосудистые пароксизмы ваго-инсулярного характера и нейро-эндокринные расстройства в виде нарушения углеводного и жирового обмена, задержки роста, что было обусловлено гидроцефалией 3 желудочка.

Расстройства чувствительности по проводниковому типу чаще встречались при кранио-церебро-спинальном уровне поражения КВО. При гидромиелии расстройства чувствительности имели сегментарный диссоциированный характер.

Все перечисленные симптомы при КВА проявлялись неравномерно, в различных сочетаниях между собой, что обуславливало различную вариабельность неврологического синдрома. В полиморфной структуре клинической картины поражения кранио-церебрального уровня на первый план выступали:

- пирамидно-мозжечковый
- пирамидно-мозжечково-гидроцефальный
- пирамидно-мозжечково-бульбарный
- пирамидно-мозжечково-вестибулярный синдромы.

Такое сочетание синдромов, особенно при наличии, гидроцефально-гипертензионных проявлений, определяло трудности в диагностике КВА. Нередко больным первоначально ставится диагноз опухоли мозжечка, рассеянного склероза, фуникулярного миелоза, инсульта и др. заболеваний.

Спинно-мозговые симптомы возникали в результате хронической компрессии и ишемии задних и боковых столбов на уровне верхне-шейных сегментов спинного мозга. При этом отмечались сходства с системными заболеваниями спинного мозга - (боковым амиотрофическим склерозом, миелопатией, сирингомиелией и др.). Подострое развитие спинальных нарушений в виде половинного или поперечного поражения спинного мозга нередко имитировало экстремедуллярную опухоль. [1]

Неврологические симптомы при КВА, как правило, развивались медленно, имели прогрессивное течение, без ремиссий, что определяло длительную компенсацию неврологического дефекта и позднее его клиническое проявление. Лишь у некоторых больных с КВА при выраженном базилярном вдавлении при изменении положения головы остро развивались симптомы компрессии ствола головного мозга на уровне БЗО.

Корреляции неврологических симптомов и нейровизуализационных исследований КВО позволили сформулировать механизм развития неврологических симптомов: симптомов церебрального и цереброспинального уровней. Церебральные симптомы возникали в результате хронической компрессии каудального отдела ствола мозга и мозжечка. Компрессия была обусловлена следующими факторами:

- уменьшением размеров задней черепной ямки вследствие базилярной импрессии при высоком положении зубовидного отростка осевого позвонка, иногда с проникновением его в БЗО;
- сочетанием базилярной импрессии с платибазией или конвексобазией, что способствовало изменению топографии мозгового ствола и черепных нервов с возникновением их тракции и компрессии на уровне ската и БЗО;

- частичная или полная ассимиляция атланта способствовала сужению и деформации БЗО и развитию компрессии продолговатого мозга или верхне-шейных сегментов спинного мозга;
- у четверти больных костные варианты КВА сочетались с различными вариантами аномалии Арнольда-Киари.

Косвенным признаком аномалии Арнольда-Киари являлось расширение позвоночного канала на уровне верхне-шейных позвонков, иногда с дугообразным вдавлением по задней поверхности тела осевого позвонка и истончением его дуги, выявляемых при рентгенографии или МРТ КВО.

Компрессия верхне-шейных сегментов спинного мозга была связана как с деформацией БЗО при ассимиляции атланта, так и с сужением передне-задних размеров позвоночного канала на уровне позвонков C1-C2. Последнее определялось подвывихами в атлanto-аксиллярном суставе в случае компенсаторной гипермобильности при ассимиляции атланта, отклонением зубовидного отростка кзади, наличием «зубовидной кости» с последующей экстремедуллярной компрессией, а также врожденным стенозом позвоночного канала на уровне атланта и аксиса.

В патогенезе неврологических нарушений при КВА, помимо непосредственной компрессии головного или спинного мозга играла роль хроническая ишемия при аномалии позвоночной артерии, ее гипоплазии или наличии аномалии Киммерле, что подтверждалось данными РЭГ, ультразвуковой доплерографии, МРТ или КТ-ангиографией. Неблагоприятная фиксация позвоночной артерии, ее симпатического сплетения и первого шейного корешка при аномалии Киммерле сопровождалась развитием синдрома позвоночной артерии в виде вестибулопатии, цервикалгии, цефалгии, вегетативно-сосудистых пароксизмов по типу задне-шейного симпатического синдрома Барре-Льеу. Сопоставление неврологических, доплерографических и КТ исследований не позволяло нам рассматривать аномалию Киммерле как вариант нормы. Костный канал для позвоночной артерии и ее симпатического сплетения является тем фактором риска, который создает условия для развития недостаточности кровообращения в этом бассейне, особенно при наличии провоцирующих дополнительных факторов-травмы шеи по «хлыстовому» механизму развития.

Диспропорция между объемом мозга и малым размером задней черепной ямки при КВА может привести к увеличению венозного давления и гиперсекреции ликвора. Сопротивление потоку цереброспинальной жидкости на уровне КВО вызывает увеличение внутричерепного давления, затрудняя венозный отток. [1,6] Так В. Williams (1969) объясняет развитие неврологических симптомов затруднением оттока ликвора из полости черепа в спинальное субарахноидальное пространство вследствие сужения большой затылочной цистерны при опускании миндалин мозжечка, что и приводит к повышению интракраниального и снижению интраспинального ликворного давления. [Блокада ликворотока на уровне большого затылочного отверстия может быть причиной формирования в дальнейшем гидромиелии, гидроцефалии и венозной энцефалопатии. Проведенная нами МРТ-венография головного мозга позволила оценить у больных с КВА состояние венозных синусов, венозного кровотока и нередко их аномалию. Таким образом проведенные нами исследования показали, что различные виды КВА являются прогностическим показателем (предиктором) возможного развития полиморфных неврологических синдромов.

С целью профилактики возможных тяжелых неврологических осложнений необходима ранняя клиничко-нейровизуализационная диагностика краниовертебральных

аномалий. В решении этой проблемы необходим мультидисциплинарный комплексный подход с привлечением неврологов, ортопедов, нейрохирургов и специалистов лучевой диагностики.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Л.А. Полякова, Н.М. Жулёв, В. Г. Пустозеров *Краниовертебральные аномалии. Учебное пособие* –СПб МАПО 2009.-4-19 с.
2. Е. И. Дерябина *Материалы к изучению неврологии краниоспинальных аномалий. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук*//Ленинград.// 1960- 1 с.
3. А. Заббарова *Клиническое значение костных краниовертебральных аномалий* // *Неврологический вестник*, - 2012-том XLIV-вып.2- 66-72 с.
4. Д. К. Богородинский, А.А. Скоромец// *Краниовертебральная патология – издат. «ГЭОТАР-Медиа»* - Москва 2008-192 с.
5. С. Т. Ветрилэ, С. В. Колесов *Краниовертебральная патология – издат. «Медицина»*- Москва 2007 - 103 с.
6. Helen Williams *A unifying hypothesis for hydrocephalus, Chiari malformation, syringomyelia, anencephaly and spina bifida* // *BioMedCentral Cerebrospinal Fluid Res.* – 2008- № 5: 7. Published online 2008 April

ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

Макарова В.А., Федорова Т.Ф., Александров М.В., Ключева Е.Г.,
Голдобин В.В., Мельникова М.Ю.

HEPATOLENTICULAR DEGENERATION.

Makarova V.A., Fedorova T.F., Aleksandrov M.V., Klocheva E.G.,
Goldobin V.V., Melnikova M.Yu.

Обобщен многолетний опыт наблюдения за больными с гепатолентикулярной дегенерацией, кратко представлены результаты научных исследований последних десятилетий кафедры неврологии, с современных позиций изложены этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение заболевания.

Resume

We have generalized of many years of experience in monitoring of patients with hepatolenticular degeneration, in short-form summarized the results of scientific research at the last decades of the Department of Neurology, with modern positions outlined the etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment of the disease.

Изучение гепатолентикулярной дегенерации (болезнь Вильсона-Коновалова, гепатоцеребральная дистрофия) на кафедре началось с 1963 года, когда руководителем кафедры нервных болезней, тогда еще Ленинградского Санитарно-гигиенического медицинского института стал Петр Григорьевич Лекарь (1921-1998). Проблемой гепатолен-

тикулярной дегенерации (ГЛД) П.Г.Лекарь начал заниматься еще в 50-е годы прошлого столетия. В те годы не было единой точки зрения на причины накопления меди, механизмы повреждения мозга и печени, причины клинического полиморфизма заболевания, да и многое другое в этиопатогенезе, клинике и диагностике ГЛД было неясным и непознанным. Свою увлеченность и интерес к этому тяжелому заболеванию он передал своим ученикам и последователям.

Многолетние исследования позволили впервые на большом материале, по данным биопсии печени и ее функциональным тестам, дать характеристику вильсоновского поражения печени, уточнить некоторые вопросы гомеостаза меди (роль прямой фракции меди), металлолигандного гомеостаза, состояния антиоксидантных систем, иммунологических аспектов заболевания, клинико-генетических ассоциаций заболевания с полиморфными аллелями генов системы детоксикации ксенобиотиков, особенности гемодепрессии у больных с ГЛД сформулировать концепции патогенеза поражения мозга, принципы комплексной терапии, коррекции побочных эффектов D-пеницилламиновой терапии [1, 2, 3, 4, 5, 6].

В 1984 году издана монография «Гепатocereбральная дистрофия» [3]. Монография многие годы является одной из популярных по этой проблеме. Кафедра становится Всесоюзным центром по проблеме гепатолентикулярной дегенерации.

В настоящем сообщении на основании материалов собственного многолетнего наблюдения более чем 200 больных ГЛД и анализа данных литературы нам представляется возможным подвести некоторые итоги, определить нерешенные проблемы.

В 2012 г. исполнилось 100 лет со дня описания этого заболевания английским неврологом Самуэлом Александром Киннером Вильсоном (1878–1937). Столетнее изучение заболевания ознаменовалось 3 главными событиями:

1. Доказательством связи заболевания с токсическим накоплением меди в печени, мозге, почках
2. Открытие эффективной медегонной терапии.
3. Идентификацией гена заболевания

В России учение о ГЛД связано с именем крупнейшего отечественного невролога, академика Н.В.Коновалова (1900–1966). Описанные им церебральные симптомы, морфология мозга являются основополагающими.

На протяжении десятилетий ведущей теорией патогенеза медного токсикоза являлась церулоплазминовая. Это было связано с тем, что у преобладающего числа больных в крови фиксировалось низкое содержание белка церулоплазмينا [J Scheinberg, J Sternlieb, 1962].

В 1986 году ген церулоплазмينا был картирован на хромосоме 3 q23-q24 и никаких мутаций у больных ГЛД в нем не было обнаружено [Vang et al, 1986].

В 1993 году независимо сразу в трех лабораториях США и Канады [Bull et al, Petrukin et al, Tanzi et al]. ген болезни Вильсона-Коновалова был идентифицирован, картирован на хромосоме 13q14.3. АТР7В достаточно большой ген, содержит 21 экзон. Наиболее выражена экспрессия гена в печени, в головном мозге, почках, сердце, плаценте, легких с альтернативным сплайсингом изоформ, специфичных для тканей мозга и печени.

Продукт его синтеза – медьтранспортная АТФ-аза типа Р, состоит из 1465-аминокислот, включает шесть металл-связывающих домена, восемь трансмембранных доменов с характерными для всех АТФ-аз связывающими областями: -Р, N-, А-, отмечено, что N-концевой домен является основным местом для регулирования молекулы.

В настоящее время в гене выявлено более 500 мутаций, у 380 подтверждена роль в патогенезе заболевания. В большинстве этнических групп преобладают редко встречаемые варианты мутаций, однако выделить наиболее часто распространенные все же можно. Так, мажорной мутацией для Европы и Севера России является миссенс мутация H1S1069GL - замена аминокислоты гистидин на глютамин в высоко консервативном районе 14 экзона близко к АТФ-связывающей области. Эта мутация встречается с частотой 26-70% в различных популяциях и связана с более мягким течением неврологических и печеночных симптомов, средний возраст начала около 20 лет [Thomas и др., 1995, Shah и др. 1997, Madhuri Behari, Vibhor Pardasani, 2010].

Межпопуляционные различия мутаций, компаунд-гетерозиготность большинства пациентов ГЛД (обладатели аллелей с двумя различными мутациями) затрудняет проведение корреляций фенотип-генотип, весьма важных для установления причин клинического полиморфизма заболевания.

Основные функции Cu АТФ-азы типа Р

1. включение 6 атомов Cu в безмедный комплекс апо-церулоплазмينا синтезируемый в аппарате Гольджи гепатоцитов.
2. экскреция меди в желчь.

В организм медь поступает с пищей, всасывается в тонком кишечнике. Медь, находясь в комплексах с белками плазмы, пептидами и аминокислотами, поступает в гепатоциты с помощью медного транспортера hCtr1. В цитоплазме гепатоцита медь распределяется между шаперонами (HCOX17, HAN1/Atox1, hCCS), которые распределяют медь по клеточным депо, расходуя ее по мере синтеза медьсодержащих белков. HAN1/Atox1 поставляет ионы меди АТФ-азе Р-типа (АТР7В), синтезируемый в транс-сети аппарата Гольджи. Механизмы секреции меди с желчью еще не разьяснены до конца. Вероятно, секреция осуществляется двумя путями: везикулярный транспорт и опосредованный канальцевым транспортером органических анионов (сМОАТ) транспорт медного комплекса GSH [Fuentealba, Aburto, 2003].

В основе патогенезе ГЛД лежит дисбаланс между поступлением и экскрецией меди. При нормальной абсорбции наблюдается выраженное снижение ее выделения с желчью. Помимо экскреторного выведения страдает и метаболический путь потребления меди, а именно, нарушается включение меди в структуру церулоплазмينا, уровень которого резко снижается как в ткани печени и так в сыворотке крови - гипоцерулоплазминемия. В результате не утилизируемая медь в избыточном количестве откладывается в ткани печени, повреждая гепатоциты. При развитии цитолитического повреждения гепатоцитов токсическая (нецерулоплазминовая или прямая) фракция меди попадает в кровь, вызывая острый (гемолитический криз) или хронический гемолиз эритроцитов. Из кровотока часть меди элиминируется почками (компенсаторная гиперкупурия), а часть депонируется в головном мозге с развитием экстрапирамидных и мозжечковых симптомов, в десцеметовой оболочке глаз с формированием по краю радужки колец Кайзера-Флейшера, и других органах и тканях с развитием полиорганной патологии:

- Сердце - кардиомиопатии, нарушения ритма и проводимости
- Почки – канальцевая дисфункция, мочекаменная болезнь
- Кожа – гиперпигментация
- Ж.К.Т – гастрит, дуоденит, панкреатит.

- Костно-суставная система - остеопороз, рахит, остеомаляция, артралгии, остеоартриты.
- Эндокринная система- часто высокий рост, задержка полового развития, ожирение, гипотиреоз, гипопаратиреоз, аменорея
- Репродуктивная система – бесплодие, повторное невынашивание (выкидыши, замершие беременности на различных сроках)

В течение заболевания можно выделить 3 периода:

1. Асимптомный. В наших наблюдениях от 5 до 35 лет
2. Висцеральный
3. Неврологический

Последние два не обязательно последовательны.

В висцеральном периоде печеночные проявления являются главными. Уменьшение пула гепатоцитов происходит вследствие некроза в результате токсического действия меди и апоптоза, вызванного оксидантным стрессом, также индуцированного избытком меди. Наряду с ними спектр клинических проявлений может включать почечные, костно-мышечные, эндокринные, сердечно-сосудистые, глазные и др. расстройства.

Очень часто при ГЛД отмечается геморрагический синдром, клинические проявления которого в наших наблюдениях встречались более чем у 2/3 больных, были представлены микроциркуляторным типом кровоточивости, и в половине случаев наличие частых геморрагических проявлений отмечалось уже в дошкольном и раннем школьном возрасте. Количественные и качественные нарушения тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звена гемостаза наблюдались в 95%, гипокоагуляционные изменения в крови больных могут быть следствием снижения синтеза факторов свертывания в печени, а также их потребления в процессе внутрисосудистой активации свертывания крови [5,6].

Ярким феноменом являются кольца Кайзера-Флейшера: имеют различную интенсивность, исчезают при адекватной медьэлиминирующей терапии, у 10% наших больных они отсутствовали. Не являются патогномоничными для ГЛД и встречаются при наследственной гемолитической анемии, биллиарном циррозе.

Основные клинические проявления Вильсоновского поражения печени (на разных этапах заболевания):

- стеатоз, фиброз
- хронический гепатит
- цирроз (преимущественно макронодулярный)
- фульминантная недостаточность печени, иногда летальная.

В наших наблюдениях последняя была редкой.

При сравнении морфологической и клинической картины поражения печени при ГЛД с другими хроническими заболеваниями печени в наших наблюдениях каких-либо специфических симптомов не выявлено. Однако, своеобразие морфологической картины создавали:

- малая степень эксудативно-альтеративных реакций,-избыточное отложение пигмента липофусцина, как правило, в клетках с сохраненной структурой,
- появление так называемых «пустых», «голых» ядер.

Причины клинического полиморфизма печеночных нарушений не ясны.

Еще в 1972 году Walshe отметил, что если последовательность событий развивающихся в печени при ГЛД часто загадочна, то механизмы повреждения мозга таинственны.

С этого времени прошло более 40 лет. К сожалению, наши сведения о патогенезе церебральных нарушений не намного углубились.

Доказанным следует считать факт связи поражения мозговых структур с избыточным накоплением меди в них.

Клинически церебральный симптомокомплекс в первую очередь характеризуется дезорганизацией моторики: акинезом, мышечной ригидностью, осцилляторным дрожанием, гиперкинезами. Помимо двигательных расстройств на ранних стадиях у всех больных наблюдались аффективные (эйфоричность, эмоциональная лабильность), реже поведенческие нарушения (истероформные, инфантилизм, импульсивность), у ряда больных отмечался шизофреноподобный синдром, в последующем интеллектуальная деградация.

Эти нарушения объясняются своеобразным патоморфологическим тропизмом – преимущественным поражением подкорковых узлов, мозжечка, ствола. Именно в этих образованиях количество меди в 5-10 раз выше, чем в других отделах мозга. Эти данные подтверждаются МРТ исследованиями: гиперинтенсивными зонами в режиме T2-ВИ и FLAIR являются скорлупа, хвостатое ядро, зрительный бугор, средний мозг.

Наши исследования показали, что ведущая роль в избыточном накоплении меди в мозгу принадлежит «прямой», «нецерулоплазминовой» фракции меди [2, 3]. Это положение подтверждается тем, что ее содержание повышенное по сравнению с нормой в неврологической стадии, снижается при эффективном лечении. Поддержание этой фракции в пределах нормы способствует клинической ремиссии. Лабильные комплексы меди с белками и аминокислотами проникают через структуры ГЭБ. Медь откладывается в цитоплазме эндотелия, часто перикапиллярно, приводя к микродиapedным кровоизлияниям, стазам. Это основной морфологический процесс при ГЛД, названный Н.В. Коноваловым ангиотоксическим. Нарастание микроциркуляторных нарушений приводит к энцефалолизу, образуя полости в мозгу – status spongiosus – одного из характерных морфологических феноменов поражения мозга при ГЛД.

Параллельным процессом является цитотоксический – накопление меди в нейроглиальном комплексе. По принципу эффекта сателлита, в начале страдают астроциты – появляется глия Альцгеймера II, а затем и сам «хозяин» – нейрон.

Однако наши исследования свидетельствуют, что патогенез поражения мозга не исчерпывается непосредственным токсическим влиянием меди на сосуды, глию, нейрон.

Проведенные на кафедре исследования металлолигандных взаимоотношений уточняют представления о патогенезе церебральных нарушений [2, 3]. При ГЛД металлолигандный гомеостаз нарушен с превалированием меди и дефицитом цинка. Это объясняется тем, что медь конкурент с цинком при всасывании в тонком кишечнике и вытесняет его из лабильных комплексных соединений. Цинк входит в состав 70 металлоферментов обеспечивающих жизненно важные функции. Его дефицит определяет многие симптомы - нарушение обоняния, гонадных функций и др.

С позиции лигандной патологии интерес представляют данные о нарушении изменений аминокислотного спектра плазмы: повышение гистидина, фенилаланина, тирозина, треонина. Это может быть объяснено тем, что комплексообразующая способность их по отношению к меди наиболее высока, и они могут выступать в роли ложных медиаторов, нарушая синаптическую передачу.

Определенное значение в патогенезе церебральных нарушений при ГЛД имеет состояние антиоксидантных систем крови. У больных выявлено снижение общих SH-

групп, окисленного глутатиона, снижение содержания аскорбиновой кислоты, преобладание ее окисленных форм. Снижение буферной емкости антиоксидантных систем создает условия для развития оксидантного стресса. Кроме того, тиоловые ферменты катализируют молекулярные механизмы нервной деятельности, а аскорбиновая кислота активно участвует в гидроксилировании тирозина, триптофана.

Восстановление ферментативной активности тиоловых ферментов видимо во многом определяет клинический успех, иногда ошеломляющий, хелатной терапии.

Подлежит обсуждению и роль иммунных механизмов в патогенезе проявлений ГЛД. В наших исследованиях [4] выявлены циркулирующие антитела к тканям мозга и печени, их корреляции с обострением.

В исследованиях И.В.Ганушкиной, С.Г.Морозова и соавт. (2001 г.) выявлены антитела к белкам нервной ткани основному белку миелина, их коррекция с тяжестью заболевания.

Это делает актуальным поиск новых путей, регулирующих аутоиммунную агрессию, как один из механизмов прогрессирования заболевания.

Предложенные в 1960 г. Н.В.Коноваловым классификация ГЛД с выделением 5 клинических форм (брюшная, ригидноаритмогиперкинетическая, дрожательная, дрожательно-ригидная, экстрапирамидно-корковая) в настоящее время теряет свою значимость в силу невозможности в ряде случаев уложить имеющуюся у больных симптоматику в одну из форм. Наиболее часто в наших наблюдениях у больных встречалась дрожательно-ригидная и дрожательная формы заболевания, с развитием неврологических симптомов на третьем десятилетии. Самая поздняя неврологическая манифестация заболевания отмечалась в 49 лет. Начало заболевания постепенное, острые дебюты были не характерны. Такие факторы, как травмы головы, операции, замершая беременность, физическое и психоэмоциональное напряжение часто предшествовали появлению неврологических симптомов.

Незаметно, исподволь появляются: нарушения артикуляции и носовой оттенок речи, повышенная саливация и ночное упускание слюны, дрожание в руках при выполнении мелких точных движений, усиливающееся при волнении и проходящее в покое, ухудшается подчерк, нарушается походка, появляется маскообразное лицо, нарастает скованность и бедность движений. Время нарастания неврологических симптомов от момента их появления до степени развития профессиональной и (или) бытовой инвалидизации колебалось от 6 месяцев до 3 лет. С прогрессированием заболевания перечисленные нарушения усугубляются, и развивается псевдобульбарный паралич в сочетании с экстрапирамидным и мозжечковым синдромокомплексом.

Наиболее ранним и распространенным неврологическим симптомом у больных ГЛД была дизартрия, степень которой варьировала от едва заметных погрешностей при звукопроизношении трудноартикулируемых фраз и предложений до анартрии. Чаще был представлен смешанный вариант дизартрии, при акинезии и ригидности преобладал гипокинетический и дистонический тип дизартрии, при дрожании – атакический. Дополнительные трудности в звукопроизношении возникали, если присоединялись нарушения движения дыхательных мышц. Как правило, выявлялись сопутствующие проблемы с контролем и сглатыванием слюны, жеванием, глотанием.

Другие двигательные расстройства были представлены экстрапирамидными симптомами в различной степени их сочетания и выраженности. Так, наряду с тяжелой акинезией и ригидностью часто выявляется генерализованная дистония, при этом у больных развивается типичное для ГЛД выражение лица: «крайняя степень удивления» -

отсутствие движения в верхней мимической мускулатуре в сочетании с симптомом «выпученных глаз» и приоткрытым ртом, вследствие ороромандибулярной дистонии. Из гиперкинезов преобладающим был тремор. По частоте локализации: верхние конечности > голова > верхний плечевой пояс > нижние конечности. По характеру: тремор покоя < тремор движения $\geq$ постуральный тремор (вплоть до «двигательной бури»). Дрожательный гиперкинез часто сочетается с двухсторонними, асимметричными мозжечковыми нарушениями.

В наших наблюдениях было отмечено, что при наличии тремора прогрессирование заболевания развивается медленнее, чем при дистонии. У молодых пациентов – преобладают дистонии, тики, хорей, в более старшем возрасте – тремор.

Практически у всех больных встречались нарушения равновесия и координации. Статико-локомоторная атаксия, интенционный тремор, адиадохокинез и дисметрия могут варьировать по степени выраженности, от минимальной – атаксия наблюдается только при тандемной ходьбе, до максимальной – когда выполнение ПНП или ПКП становится невозможным. Динамическая атаксия чаще наблюдается в руках, нижние конечности вовлекаются реже. Выраженная акинезия и ригидность могут маскировать мозжечковые симптомы.

Из общемозговых симптомов следует выделить частые головные боли, умеренной интенсивности, диффузные, давящие, распирающего характера и метеозависимость. Частота и интенсивность их снижаются на фоне хелатной терапии.

Не смотря на достижения молекулярной генетики, диагностика ГЛД базируется на совокупности диагностических критериев, таких как: показатели обмена меди (в крови уровень церулоплазмина, общей и прямой фракции меди, суточная экскреция меди с мочой, содержание меди в биоптате ткани печени), осмотр на щелевой лампе для выявления колец Кайзера-Флейшера, молекулярно-генетическое тестирование, верификация поражения печени (лабораторными и инструментальными методами) и головного мозга.

Хотелось бы немного остановиться в деталях на D-пеницилламиновом тесте и МРТ диагностике поражения мозга, являющиеся направлениями научных работ последних лет кафедр.

Наиболее чувствительный метод нейровизуализации поражения мозга на сегодняшний день при ГЛД это МРТ. По нашим (неопубликованным) данным МРТ признаки очагового поражения мозга определяются у 70-80 % больных с неврологической стадией и в 35-40% с абдоминальной формой заболевания. Наиболее часто отмечались двухсторонние, симметричные изменения в базальных ядрах, зрительных буграх, ножках мозжечка, пластинке четверохолмия, редко – единичные очаги в белом веществе полушарий. По спектральным характеристикам чаще наблюдается гиперинтенсивность на T2-ВИ и FLAER изолированно или в сочетании с гипоинтенсивным сигналом по T2 и (или) T1 -ВИ. Степень выраженности и локализация изменений зависят от формы неврологической стадии и могут быть обратимыми при терапии на ранних стадиях болезни. При длительном течении заболевания на фоне лечения в 85 % случаев неврологической формы ГЛД обнаруживается наружная и внутренняя гидроцефалия как проявление заместительной атрофии коры головного мозга и мозжечка [Т.Ф.Федорова, Н.А. Митрофанов]. МРТ изменения не патогномоничны для ГЛД и могут выявляться при других неврологических заболеваниях, болезнях печени невилсоновской этиологии [Das K et al, 2008г].

Вследствие выраженного клинического полиморфизма ГЛД приходится дифференцировать с достаточно большим количеством соматических нозологий и в первую очередь – заболеваний печени. Еще более сложна дифференциальная диагностика ГЛД и поражений печени не вильсоновской этиологии, протекающих с вторичными нарушениями обмена меди [Friedrich K, Henning H 1979; Martins da Costa C, 1992]. С целью дифференциального диагноза у данных больных, рекомендуется проведение нагрузочной пробы с D-пеницилламином. Большинство исследований и рекомендаций по проведению пробы, а также диагностическая пороговая величина купрурии для ГЛД выше 25 мкмоль/24 часа определена только для детского возраста [Martins da Costa C et al, 1992, Müller T et al, 2007].

Научные исследования по данной теме у взрослого населения немногочисленны, использование при индукции купрурии различных доз и схем введения пеницилламаина затрудняют интерпретацию и сравнение результатов [Foruny JR et al, 2008; Walshe JM., 2011]. С целью оценить информативность D-пеницилламин-индуцированной 24-часовой купрурии в дифференциальной диагностике ГЛД нами проведено обследование 97 человек: 25 больных ГЛД, 22 человека – гетерозиготы по ГЛД, 25 больных с различными заболеваниями печени не вильсоновской этиологии и 26 здоровых волонтеров без заболеваний печени в анамнезе.

Определяли исходную и D-пеницилламин-индуцированную 24-часовую экскрецию меди с мочой. Для оценки D-пеницилламин-индуцированной купрурии суточная доза пеницилламаина (10-15 мг на кг веса) давалась в день исследования в два приема с 12-часовым интервалом. Все исследования у больных ГЛД проводились до назначения патогенетической терапии. Для повышения диагностических возможностей метода введен расчетный показатель (РП): полученный показатель D-пеницилламин-индуцированной мочивсуткиприводятк 1 грамму D-пеницилламаина и делят данное значение на кг. веса пациента. Значение индуцированной D-пеницилламином купрурии $\geq 8,0$ мкмоль/24 часа при $РП \geq 0,2$ мкмоль/24 часа/грамм/кг веса (чувствительность составила -88%, специфичность – 97%, вероятность болезни при положительном диагнозе -92%, вероятность болезни при отрицательном диагнозе-4%) можно рекомендовать как пороговое для диагностики ГЛД.

Лечение болезни Вильсона-Коновалова относится к драматическим событиям. Открытие Уолшем (1956 г.) медъэлиминирующей способности D-пеницилламаина изменило жизнь больных. Три принципа патогенетического лечения ГЛД остаются актуальными и по сей день:

- ограничение поступления меди с пищей (диета - общее количество меди, поступающей с пищей, не должно превышать 1,0 мг/сутки);
- ограничение всасывания меди в ж.к.т. и стимуляция синтеза металлотионеинов (препараты Цинка);
- связывание и усиление выведения меди с мочой (комплексоны: D-пеницилламин, Триентин, Тетратиомолибдат).

К сожалению, медикаментозная терапия пожизненна. Иногда достаточно небольших поддерживающих доз в течение нескольких лет, но прерывание терапии больше чем на полгода, в наших наблюдениях способствовало резкому обострению, а иногда и летальному исходу.

Альтернативой патогенетической терапии является трансплантация печени, после которой у больных, как правило отмечается нормализация обмена меди.

Наряду с базисной терапией медьэлиминирующими средствами необходима симптоматическая терапия:

- Антиоксиданты (с гепатопротекторными эффектами – гептрал, легалон, препараты тиоктовой кислоты (берлитион), а также вит. Е и С)
- Антигипоксантами (сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства: реамберин, мексидол (мексикор), цитофлавин, мафусол. Естественные компоненты дыхательной цепи: убинон (убинон) Ингибиторы окисления жирных кислот: милдронат, карнитин (карнитен).
- Витамины (группы В – В1, В6, В12, РР, фолиевая кислота)
- Нейропротекторы и ноотропы (церебролизин, актовегин, пантогам, пирацетам)
- Лечение двигательных нарушений (холинолитики, транквилизаторы, противосудорожные и др.)
- Лечение психических нарушений (атипичные нейролептики)

Успешно использование ботулотоксина для уменьшения болезненных контрактур при дистонических гиперкинезах [1].

Адекватная рациональная терапия 2/3 больных приводит к значительному улучшению качества жизни, возвращает трудоспособность. Прогноз для выживания во многом определяется тяжестью поражения печени и неврологических симптомов на момент инициации патогенетической терапии, а также адекватностью и непрерывностью медикаментозного лечения.

Возможно, пройдет еще 100 лет, и болезнь исчезнет, так как механизм заболевания заключен в печени и своевременная трансплантация может его устранить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ключева Е.Г., Голдобин В.В. Сб научн. труд. «Актуальные нейродегенеративные заболевания XXI века», Вестник Российской ВМА СПб 2010; 37-38.
2. Лекарь П.Г., Макарова В.А. Гепатоцеребральная дистрофия. М: Медицина 1984; 206.
3. Лекарь П.Г., Макарова В.А., Ботвинник В.С. О патогенезе церебральных нарушений при гепатоцеребральной дистрофии. Журн неврол и психиат 1987; 3: 346-350.
4. Макарова В.А., Гескин Ю.Ф., Широкова Т.А., Зубжицкий Ю.М. Тканевые циркулирующие антигены при рассеянном склерозе и гепатоцеребральной дистрофии. Журн неврол и психиат 1986; 1: 24-27.
5. Федорова Т.Ф., Мельникова М.Ю., Тарковская Л.Р. Состояние системы гемостаза при болезни Вильсона-Коновалова. Сб научн труд «Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины» Киров: КГМА 2010; 163-164.
6. Lobzin S.V., Melnikova M.Y., Fedorova T.F., Panina E.B., Vedukova L.P., Sysoeva G.I., Tarkovskaya L.R., Morozova T.V. Intravascular platelet activation in patients with hepatolenticular degeneration. Eur J Neurology 2012; 19: Suppl1: A319.

**ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ
И ВОССТАНОВИТЕЛЬНО-КОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ
ДЕТСКОЙ СПИНАЛЬНОЙ АМИОТРОФИИ**

ВЕРДНИГА-ГОФФМАННА

Соколова М.Г., Сайкова Л.А.

**THE MAIN APPROACHES TO DIAGNOSTICS
AND RESTORATIVE-CORRECTING THERAPY
WERDNIG-HOFFMANN SPINAL AMYOTROPHY**

Sokolova M.G., Sajkova L.A.

Summary.

The article shows experience of therapeutic correction in 12 patients of Werdnig-Hoffmann spinal amyotrophy. Werdnig-Hoffmann spinal muscular atrophy, type I-III is autosomal recessive disorder, characterized by degenerative alteration of α -motor neurons in the spinal cord. With an incidence of 1 in 6000-10 000 live births and a carrier frequency of 1 in 40-50, SMA is the most frequent genetic cause of early infantile death. Spinal muscular atrophy of all types is caused by mutations in the Survival Motor Neuron gene (SMN), located at the telomeric end of chromosome region 5q13.

Спинальная прогрессирующая инфантильная амиотрофия Вердника-Гоффманна относится к наследственным спинальным амиотрофиям. В основе заболевания лежит прогрессирующий дегенеративный процесс в мотонейронах передних рогов спинного мозга, что приводит к возникновению симметричного вялого пареза поперечнополосатых мышц со снижением их электровозбудимости и качественной реакцией перерождения [1,5,6]. Заболевание описано А. Werdnig в 1891 г., и J. Hoffmann в 1893 г. Тип наследования при этой форме болезни аутосомно-рецессивный. Клиническая манифестация отмечается в детском возрасте: начало болезни – раннее детство (5-6 месяцев), иногда 3-5 лет и реже 10-12 лет. Частота амиотрофии В-Г оценивается как 1:13 000 новорожденных, гетерозиготное носительство встречается с частотой 1:80. За последние годы установлено, что генетической основой является мутация гена, картированного в области длинного плеча хромосомы 5 в сегменте 5q11.2-13.3, который получил название НСА-локуса [11]. В этом локусе локализован «ген жизнеспособности моторного нейрона» (survival motor neuron - SMN). Установлен характер мутации в виде микроделеции в 7-м и/или 8 –м (теломерном) экзонах SMN-гена [11, 13]. Амиотрофия В-Г I типа наиболее тяжелое заболевание из трех типов спинальных амиотрофий, что связано не только с гомозиготной делецией SMN-гена, но и с дефектами «соседнего» NAIP-гена (neuronal apoptosis inhibitor protein) ген белка-ингибитора гибели нейрона [15]. Типичный клинический симптомокомплекс формируется до 6-месячного возраста, когда наблюдаются выраженные двигательные нарушения в виде периферического паралича мышц шеи и скелетной мускулатуры с вовлечением дыхательных и сердечной мышц. Очень рано угасают сухожильные и периостальные рефлексy, развивается диффузная мышечная гипотония. Не исключается возможность начала болезни и во внутриутробном периоде, при этом в ряде случаев шевеление плода в последние месяцы беременности уменьшается и даже исчезает. В других же случаях отмечено ухудшение состояния в возрасте 1 года, 3 и

5 лет. Амиотрофия Верднига-Гоффманна является одной из наиболее распространенной причин так называемого «синдрома вялого ребенка» у детей раннего возраста. Родители отмечают у детей недостаточную двигательную активность, в ряде случаев избыточную массу тела, характерную пассивную позу ребенка с отведением и наружной ротацией бедер («поза лягушки»). Рано выявляются мышечные атрофии, обнаружение которых затруднено на первом году жизни вследствие хорошо развитой жировой клетчатки. В начале, как правило, страдают нижние конечности, раньше в проксимальных - отделах, затем мышцы туловища, рук, шеи. Параллельно с атрофией нарастают и парезы. Ребенок не может встать, перестает брать в руки игрушки, не может сидеть, держать голову. Характерен мелкий тремор пальцев вытянутых рук. Типичны костные деформации грудной клетки в виде кифоза и нижних конечностей. Бульбарные симптомы представлены атрофией мышц языка с фибриллярными подергиваниями, парезом мягкого неба со снижением глоточного рефлекса и затруднением глотания. Вследствие поражения ядер лицевого нерва развивается гипомимия. Характерны атрофии и слабость межреберных мышц, что приводит к недостаточной экскурсии легких и способствует развитию бронхита, пневмонии и ателектазов легких. Любая интеркуррентная инфекция резко ослабляет организм и ухудшает течение основного заболевания. Координаторных и чувствительных расстройств а также задержки психического развития, как правило, при амиотрофии Верднига-Гоффманна не отмечается. Вегетативные нарушения в виде выраженного гипергидроза часто сопутствуют амиотрофиям.

Дифференциальный диагноз амиотрофии Верднига-Гоффманна I и II типов проводится с различными вариантами врожденных миопатий, митохондриальными энцефаломиопатиями, врожденными невропатиями, артрогрипозом, атонически-астатической формой детского церебрального паралича. Диагностика в этих случаях базируется не только на клинических критериях, но и на результатах электронейромиографических исследований, ДНК-анализе и изучении мышечных биоптатов. Существенную помощь в диагностике оказывают различные методы клинической ЭМГ и ЭНМГ. Запись путем накожного отведения потенциалов (макро-ЭМГ) при амиотрофии Верднига-Гоффманна в выраженных стадиях амиотрофического процесса определяет значительное урежение интерференционного паттерна с явлениями гиперсинхронизации двигательных потенциалов в виде «ритма частотола». В состоянии мышечного расслабления регистрируется спонтанная активность в виде относительно синхронизированных фибрилляций [4]. Анализ параметров отдельных потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) при локальном отведении с помощью концентрического игольчатого электрода показывает, что длительность и амплитуда ПДЕ существенно зависят от давности патологического процесса. В зависимости от срока болезни в начальной стадии в интактных мышцах определяется повышение амплитуды ПДЕ, тогда как их длительность практически не изменяется. При явных клинических признаках денервации наблюдается значительное увеличение длительности и снижение амплитуды ПДЕ [4]. ЭНМГ-исследование выявляет значительное падение максимальной амплитуды вызванных мышечных ответов с иннервируемых мышц при электростимуляции нервов рук и ног, что свидетельствует об уменьшении числа функционирующих двигательных единиц, при относительно сохранной скорости проведения импульса (СПИ) по двигательным аксонам. Y. Miyamotoe и соавт. показали, что при амиотрофии В-Г имеют место снижение СПИ и М-ответы по всем нервам в сравнении с спинальными амиотрофиями II и III типов. Параметры «позднего» мышечного ответа или F-волны отражают дегенеративные процессы в спиналь-

ных мотонейронах. Отмечается деформация и однообразие F-волн, резкое увеличение диапазона дисперсии их латенций, повышение до 50-90% числа «блоков» F-волн.

Патоморфологическое исследование мышечных биоптатов с диагностической целью у детей первого года жизни с подозрением на болезнь В-Г является актуальным. При гистологическом исследовании в мышечных биоптатах обнаруживаются признаки типичной нерогенной атрофии с мозаичным поражением мышечных волокон: атрофированные волокна чередуются с «пучками» сохранных волокон, имеющих правильную структуру. Картина атрофических волокон напоминает волокна эмбрионального типа, которые содержат большие пузырчатые центрально расположенные ядра. При длительном течении процесса наблюдается медленное разрастание интерстициальной соединительной, а также жировой ткани с параллельной гиалинизацией мышечных волокон и их некрозом. В периферических нервах выявляются дегенерация аксонов и очаги демиелинизации [12]. В хронических стадиях имеются признаки ярко выраженной регенерации терминальных участков аксонов, формируются многочисленные тонкие коллатерали, обеспечивающие реиннервацию денервированных мышечных волокон [10]. При аутопсиях в ткани спинного мозга обнаруживается уменьшение количества и дегенерация нейронов передних рогов, участки глиоза, признаки гемодинамических расстройств.

Поскольку в патогенезе спинальных амиотрофий до сих пор не определены первичные биохимические продукты патологических генов, принимающих участие в активации механизмов дегенерации мотонейронов, то это обстоятельство по-прежнему препятствует разработке путей эффективной терапии детей с заболеваниями этой группы. В 2003 году появились данные о влиянии вальпроевой кислоты на РНК мутантного белка у детей с аутосомно-рецессивной формой спинальной мышечной атрофии [7, 8]. Как известно, вследствие мутации происходит исключение 7-го экзона псевдогена SMN2 из продукта транскрипции, что приводит к продукции неполноценного рибосомального белка [2,3,9,15]. По данным мировой литературы [7,8], вальпроевая кислота воздействует именно на ядерные белки и рибонуклеопротеиды 7-го экзона. Это в конечном итоге приводит к увеличению концентрации нейротрофического белка [9,14], что оказывает положительное влияние на течение спинальной амиотрофии 2-го типа у детей. Препараты вальпроевой кислоты (конвулекс, депакин, конвульсофин) активно применяются с 60-х годов прошлого столетия в качестве противосудорожных, противоэpileптических препаратов и антидепрессантов. Несмотря на хорошую переносимость, нужно также учитывать и побочные их действия (сонливость, тремор, выпадение волос на голове, увеличение массы тела, анорексия, тошнота, рвота, тромбоцитопения, аллергические реакции, острый панкреатит, гепатотоксичность). Учитывая длительное время применения депакина и возможные побочные эффекты, необходимо проводить динамического наблюдения за детьми с обязательным проведением биохимического, клинического анализа крови и определения концентрации вальпроевой кислоты в крови.

Обследованы 12 больных со спинальной амиотрофией Верднига-Гоффмана I, II и III типа, из них 4 девочки и 8 мальчиков в возрасте от 2 до 12 лет. Из них семейный характер носили 2 случая, остальные 10 случаев имели спорадический характер. Диагноз устанавливался на основе развития вялых парезов, тотального вовлечения скелетной мускулатуры, за исключением мимической мускулатуры и мышц глаз. Двигательный дефект проявлялся с рождения. Генетический дефект был выявлен на длинном плече 5-ой хромосомы (в интервале между D5S629 и D5S557). I типа амиотрофии В-Г с началом заболевания в 0-6 месяцев) наблюдалось 4 больных; II тип - промежуточный (возраст начала болезни от

1-8 месяцев) – 6 больных; III заболевания - мягкий, благоприятный тип (возраст начала 1-8 месяцев) – 2 больных. Клиническая картина была представлена вялыми параличами рук и ног, с преобладанием процесса в проксимальных отделах, активные движения сохранялись лишь в дистальных отделах рук, мышцах шеи, мимической и дыхательной мускулатуры. Наблюдались генерализованные фибрилляции и фасцикуляции мышц, выраженная диффузная мышечная гипотония. У 75% детей были выражены атрофии межреберных мышц с дыхательной недостаточностью и негрубыми бульбарными расстройствами. Изменения в костно-суставной системе были представлены выраженными контрактурами крупных суставов конечностей и кифосколиозом. Функции тазовых органов сохранены. У 3 больных были выявлены нарушения вегетативной нервной системы: дистальный гипергидроз, красный дермографизм. Нарушений чувствительности и интеллекта не выявлено. В процессе работы ГУАЗ «Хоспис(детский)» в Санкт-Петербурге используется схема ведения таких детей, которая содержит два основных направления: выездная служба обслуживания детей на дому и стационарная помощь. Программа динамического наблюдения включает в себя плановое посещение семьи тяжелобольного ребенка бригадой в составе: медицинской сестры и педиатра и/или невролога, и стационарного лечения сроком на 21 день, 3-4 раза в год. Стационарное лечение состоит из трех блоков: педагогическо-психологическое сопровождение, медикаментозная терапия и нефармакологическое воздействие на организм ребенка. К первому блоку относятся: арт-терапия – метод психотерапии, использующий для лечения и психокоррекции художественные приемы и творчество: рисование, лепка, музыка, игровая арт-терапия. В процессе творчества уменьшается действие механизмов психологической самозащиты и у ребенка появляется возможность укрепить свои позиции в окружающем мире. Сеансы в сенсорной комнате приводят к релаксации, снимается эмоциональное напряжение ребенка, активизируется сенсорная – афферентная система, происходит стимулирование психической активности ребенка за счет возникновения положительных эмоциональных реакций. Ежедневно дети получали по 2 занятия арт-терапии (по 45 мин.) и 1 сеанс в сенсорной комнате (45 мин). Массаж при спинальной амиотрофии Верднига-Гоффмана существенно отличается от стандартных методик его проведения. Сила воздействия минимальна, акцент на улучшение трофики кожных покровов и сохраненных мышц, щадящее растягивание укороченных сухожилий, поглаживание суставов, паравертебрально-точечный гармонизирующий массаж. Длительность сеанса – до 10 мин. Курс № 10 через день. При наличии симптоматики слабости дыхательной мускулатуры выполняется массаж грудной клетки для облегчения дыхательных движений. Дозированная лечебная физкультура с элементами stretch-гимнастики, направленная на поддержание и максимальное сохранение функциональной способности не вовлеченных в патологический процесс мышц. Нагрузка распределяется следующим образом: чередуются (через день) комплексы – занятия - ЛФК и процедуры в спа-капсуле по тонизирующей или расслабляющей методике с массажем и занятием в бассейне. Седьмой день каждой недели – отдых от всех процедур. У 40% детей выявлено нарушение биомеханики дыхания по рестриктивному типу с нарушением структуры общей емкости легких. В комплекс лечения пневмопатий включена ингаляция с минеральной водой для активации клеточного метаболизма, уменьшению гипоксии тканей, восстановлению слизистой бронхов, нормализации функции внешнего дыхания, улучшению дренажной функции бронхов. Использовали следующую схему: 1-й день – 100 мл воды, 5 мин ингаляции, 2–3-й день – 150 мл воды, 9 мин ингаляции, 4-й и последующие дни – 200 мл воды, 14 мин ингаляции. Дети и родители обучаются дыхательной гимнастике, вокалотерапии, в основе которой

лежит произношение звуков во время активного выдоха с акцентом на гласные звуки. В домашних условиях рекомендуется надувание резиновых шаров. Процедуры-ФТО включали в себя следующие методики: светолечение, ультразвук, магнитотерапию и проводились через день. Медикаментозная терапия состоит из двух блоков: 1. постоянной терапии препаратами необходимыми в каждом конкретном случае с дозой, которая рассчитывается индивидуально, учитывая массу тела ребенка. 2. Курсовой терапии лекарственными препаратами, направленной на поддержание оптимальных условий для функционирования нейронов ЦНС: витамины, вазоактивные препараты, ноотропные и антиоксидантные средства. Целесообразно назначение препаратов нейротрофического действия, улучшающих метаболизм и микроциркуляцию структур нервной системы, при отсутствии противопоказаний: кортексин: детям до 5 лет – 10 мг в/м через день, детям старше 5 лет – по 10 мг в/м, № 10 или церезин: 1,5–1,0 мг в/м, № 10. В сочетании с нейротрофическими препаратами целесообразно назначать препараты антиоксидантного действия – цитофлавин: 5 мл на 100 мл физ. р-ра. в/в кап. медленно №20 ежедневно с последующим переходом на таблетированные формы по 1 таб. 3 раза в день – 2-3 месяца. Как мембраностабилизирующее средство в/в струйно эссенциале 5 мл ежедневно №20 с переходом на таблетированные формы по 1 капсуле 3 раза в день 2-3 месяца. Препараты метаболического действия назначаются курсами до 3 месяцев 2 раз в год: – элькар: 3 мес. 20-30 капель 2 раза в день; или стимул (цитруллин малат): 1 пакетик 2–3 раза в день или кудесан по 10–12 капель 2–3 раза в день. Наличие остеопороза, обуславливает назначение кальций-содержащих препаратов (кальций-D3) на протяжении периода до 6 мес., затем 1 мес. перерыв, в этот промежуток рекомендуется диета, обогащенная солями кальция. Все дети с момента установления диагноза спинальной амиотрофии Вердинга-Гоффманна принимали препараты вальпроевой кислоты в дозе 15–30 мг/кг массы тела. Положительная динамика в виде нарастания силы, увеличения переносимости физических нагрузок, снижения амплитуды, длительности, фазности ПДЕ, спонтанной активности, по данным ЭМГ, отмечалась после 7–9-го мес. приема препарата. Стойкий эффект сохранялся в среднем 3–4 мес. после окончания приема препарата. За 12 месяцев наблюдения отмечена стабилизация неврологического дефицита. Методом оценки степени выраженности прогрессирования заболевания является ЭНМГ, по данным которой у 4 детей отрицательной динамики в виде снижения амплитуд М-ответов при стимуляции исследуемых нервов не было выявлено, у 5 больных отмечалось легко-умеренное снижение амплитуды произвольной активации мышц верхних и нижних конечностей. Концентрация вальпроевой кислоты в крови должна находиться по нашим наблюдениям на уровне 50-70 мкг/мл, эта доза является оптимальной, чтобы уменьшить риск развития побочных явлений и в тоже время имеет место терапевтический эффект от применения вальпроатов. Нами рекомендовано проводить анализ крови на концентрацию вальпроевой кислоты 4 раза в год, вместе с клиническим и биохимическим анализом крови для оценки состояния тромбоцитарной системы и оценки функции печени. Побочные эффекты вальпроатов в значительной мере могут быть купированы карнитином, который обладает антиоксидантной активностью, способствуя удалению из организма токсичных продуктов обмена. Успешно нами использован препарат элькар (20 % водный раствор L-карнитина). При стационарном лечении больных применялся элькарнитин в виде инъекций (в/м), а при выписке использовалась жидкая форма препарата.

Выводы: Проблема поиска эффективной патогенетической терапии спинальной амиотрофии В-Г, остается актуальной. Замедление деструктивного процесса в мотоней-

ронах спинного мозга по данным ЭНМГ, на фоне рекомендуемой терапии дает надежду врачам, родителям и больным детям на дальнейшую борьбу с этими заболеваниями. Всем больным со спинальной амиотрофией Верднига-Гоффманна находящимся на постоянной терапии препаратами вальпроевой кислоты рекомендовано 2 раза в год проводить плановые неврологические осмотры, с исследованием крови (клинический и биохимический анализ), включая подсчет числа тромбоцитов, а также исследовать активность аминотрансфераз, глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, амилазы, определение концентрации содержания вальпроевой кислоты в крови и проводить ЭНМГ- обследование в динамике 1 раз в год. Динамическое наблюдение и лечение детей со спинальной амиотрофией Верднига-Гоффманна позволяет проводить вторичную профилактику развития сопутствующих заболеваний, повышает функциональные возможности организма больного ребенка, способствует компенсации нарушенных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян Л.О. *Детская неврология: Учебное пособие*. М.: ООО «МЕДпресс», 1998. – 576 с.
2. Горбунова В.Н., Савельева Е.А., Красильников В.В. *Молекулярная неврология. Часть 1*. СПб.: Интермедика, 2000. – 318 с.
3. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Молекулярные основы прогрессирующих мышечных дистрофий // *Журнал неврол. и психиатр.* – 1998. – № 10. – С. 55-62.
4. Команцев В.Н., Архиреев А.Д., Власенко А.Н. Алгоритмы клинко-электромиографической диагностики повреждения периферических нервов. Учебное пособие. – СПб.: Изд.МАПОСПб, 2007. – 135 с.
5. Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Шиман А.Г. *Нервно-мышечные болезни*. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 224 с.
6. Яхно Н.Н., Штульмен Д.Р., Мельничук П.В. *Болезни нервной системы: В 2 т.* – М.: Медицина, 2001. – Т. 1. – 743 с.
7. Brichta L., Hang K., Sun Y., Stier S., Klockgether T., Wirth B. Pilot study of in vivo effects of valproic acid on SMN gene expression in SMA carriers // *European Congress of Human Genetics Conference*. – 2004 June 12. – 15. – P. 65.
8. Brichta L., Hofmann Y., Hahuen E. et al. Valproic acid increases SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy // *Human Molecular Genetics*. – 2003. – Vol. 12, № 19. – P. 2481-2489.
9. Hawiger J. Innate immunity and inflammation: a transcription paradigm // *Immunol. Res.* – 2001. – Vol. 23, № 2–3. – P. 99-109.
10. Huard J., Bouchard J.P., Roy R. et al. // *Muscle Nerve*. – 1992. – Vol. 15. – P. 550-560.
11. Lewin B. // *Cell. Genet.* – 1995. – Vol. 80. – P. 1-5.
12. Melki J. // *Lancet*. – 1990. – Vol. 316. – P. 271 - 273
13. Mohire M.D., Tandan R., Fries T.J. et al. // *Neurology*. – 1988. – Vol. 38. – P. 573-580.
14. Sumner C.Y., Huyuh T.N., Markowitz J.A. et al. Valproic acid increases SMN levels in spinal muscular atrophy patient cells // *Annals of Neurology*. – 2003. – Vol. 54, № 5. – P. 647-654.
15. Zappata S., Tizinho F., Neri G., Brache C. // *Hum. Genet.* - 1996. – Vol. 97, №3. - P. 315-318.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЛАЗНОЙ ФОРМЫ МИАСТЕНИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Цинзерлинг Н.В.

TREATMENT OF THE OCULAR MYASTHENIA GRAVIS – EVIDENCE-BASED POINT OF VIEW

Tcinzerling N.

***Summary:** to perform a review of the relevant literature and to provide evidence-based overview for the medical treatment of ocular myasthenia. Medline, EMBASE, and the Cochrane Neuromuscular Disease Group Register were searched for articles of possible relevance to the medical treatment of ocular myasthenia. Data from these articles were extracted to address two questions: 1) Are there any effective treatments for symptoms of ocular myasthenia? 2) Are there any treatments that reduce the risk of progression from ocular to generalized myasthenia gravis (MG)? The absence of high-quality evidence means that it is not possible to make any evidence-based recommendations regarding the effects of cholinesterase inhibitors, corticosteroids, or other immunosuppressive agents with respect to improvement of ocular symptoms. There is similarly an absence of evidence regarding the effects of cholinesterase inhibitors on the risk of progression to generalized myasthenia gravis (MG). Based on data from several observational studies, corticosteroids and azathioprine are of uncertain benefit in terms of their effect on the risk of progression to generalized MG.*

Миастения в настоящее время расценивается как нередкое заболевание с частотой встречаемости по данным различных авторов, от 5 до 15 случаев на 100 000 населения. В среднем у 50% пациентов дебют заболевания характеризуется появлением глазной патологической симптоматики (птоза, диплопии) – так называемой глазной формой миастении. В дальнейшем у 50-60% пациентов вероятно генерализация патологической мышечной утомляемости в течение первых двух лет от начала заболевания. В настоящее время, определение стратегии лечения глазной формы миастении позволяющее предупредить генерализацию заболевания, является дискуссионным. Наиболее распространенными подходами являются применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы, глюкокортикостероидов и других иммуносупрессивных препаратов, а также блефаропластики.

Существует также мнение ряда авторов, о нецелесообразности использования гормональной и цитостатической терапии для лечения глазной формы миастении в связи с тем, что данный вариант заболевания не является жизнеугрожающим и риск применения препаратов данной группы может превысить потенциальную пользу. С другой стороны, такие симптомы как двоение и птоз могут в значительной степени снижать работоспособность и качество жизни пациента, тогда как применение иммуносупрессантов в большом числе случаев приводит к полному восстановлению.

Первичными целями лечения глазной формы миастении являются устранение глазной симптоматики и предотвращение или ограничение генерализации патологической мышечной утомляемости. Для определения эффективности и целесообразности выбора стратегии терапевтического лечения проведен анализ литературных данных по системам Pubmed и Medline. Надо отметить крайне малое число подобных публикаций.

Таблица 1.

Результаты рандомизированных, контролируемых исследований эффективности лечения глазной формы миастении

Автор / год	Число пациентов	Возраст, пол	Препарат	Срок наблюдения	RR (соотношение рисков и пользы)
Mount (1964)	43	Нет данных	ГКС перорально	12 месяцев (72%)	Нет данных по симптоматическому улучшению
Badrising (1996)	3	Возраст – нет данных, 60% - мужчины	Неостигмин интраназально	2 недели (100%)	3

Является ли применение антихолинэстеразных препаратов (АХЭП), глюкокортикоидов (ГКС) и других иммуносупрессивных агентов достаточно эффективным для нивелирования симптомов глазной миастении? Описано два рандомизированных контролируемых исследования, результаты которых приведены в Таблице 1.

Первое клиническое исследование включало в себя 43 больных глазной формой миастении, которые были слепо разделены на 2 группы: первая получала 8 дней курс ГКС, тогда как вторая – плацебо. Объем движений глазных яблок оценивался с помощью разработанного протокола с использованием фотографий, в котором фиксировались движения каждого глаза отдельно у каждого пациента в зависимости от направления взора. Эффективность используемой терапии определялась с помощью оценки объема движений в каждом направлении начиная от исходного периода до лечения, а затем через определенные временные промежутки (10 дней, 1 и 3 месяцев). Результаты оценивались отдельно для каждого глаза. Отмечено увеличение объема движений в 10 из 15 правых глаз и в 11 из 16 левых. Оценки риска генерализации патологической мышечной утомляемости не проводилось.

Во втором исследовании приведено описание всего 3 пациентов с глазной формой миастении (а также 7 больных генерализованной миастенией). Они принимали 2 недельный курс интраназального неостигмина в сравнении с курсом плацебо той же длительности без отмывочного периода. Авторы описывают улучшение симптомов глазной миастении у одного пациента.

Таким образом, только второе из приведенных исследований отвечает современным критериям оценки эффективности препаратов. Однако крайне малое число пациентов, включенных в исследование, не позволяет сделать окончательного вывода исходя из требований доказательной медицины на современном этапе.

В настоящее время не проведено исследования эффективности применения АХЭП, ГКС и других иммуносупрессивных агентов с использованием достаточной выборки пациентов и применением всех принципов современной доказательной медицины.

Эффективно ли применение АХЭП, ГКС и других иммуносупрессивных агентов для предотвращения генерализации патологической мышечной утомляемости и трансформации глазной формы миастении в генерализованную?

Приведено пять описательных исследований касательно риска возникновения генерализации патологической мышечной утомляемости при глазной форме миастении, два из этих исследований касается также вопроса применения азатиоприна для предотвращения развития генерализованной миастении. Методологические аспекты указанных исследований приведены в Таблице 2 и соответствовали в основном современным

Таблица 2.

Дизайн, особенности и результаты описательных исследований глазной формы миастении

Автор/ год	Число пациен- тов	Характеристи- ка пациентов	Пре- парат	Схема лечения	Закон- ченность катамнеза	RR соот- ношение рисков
Parapere- tropoulos (2003)	28	Средний возраст 49 лет (15-80 лет), 61% - мужчины	ГКС	Постепенное титрование дозы до 60 мг/сут с последующим сниже- нием до минимально эффектив- ной дозы (5-10 мг/сут)	Адекват- ный кон- троль, в среднем 8 лет	4,3
Mee (2003)	34	Средний возраст паци- ентов 55 лет (18-87 лет), 56% - мужчины	ГКС	25 мг/сут, средняя продолжитель- ность курса 33,5 мес	Адекват- ный кон- троль, в среднем 4 года	0,02
Kuper- smith (2003)	147	Средний возраст -50 лет (2-80 лет), 57% - мужчины	ГКС	10 мг/сут 2 дня, затем 20 мг/сут 2 дня с последующим повышени- ем до 50-60 мг/сут за 4-5 дней, на этой дозе – неделя, затем 40 мг/сут 1 неделя, затем 30 мг/сут 1 неделя, затем 20 мг/сут 1 неделя, затем по альтернирующей схеме 10/20 мг/ сут 1 неделя с последующим сни- жением дозы до отмены по 2,5 мг/сут в неделю	Адекват- ный кон- троль толь- ко в 64%, в среднем 3,6 лет (1,5 -16 лет)	0,19
Monsul (2004)	56	Средний воз- раст 53 года, данные пола не приведены	ГКС	Титрование дозы шагом 2,5-10 мг/сут до 40-60 мг/сут в течение 3-6 мес	Адекватный контроль, в среднем 2 года	0,32
Sommer (1997)	78	Средний возраст 51 год (10-84лет), 49% - мужчины	ГКС	Максимальная доза 52 мг/сут, средняя длительность терапии 32 мес	Адек- ватный контроль	0,19
Mee (2003)	34	Средний воз- раст пациен- тов 55 лет (18-87 лет), 56% - мужчины	Аза- тио- прин	Средняя длительность терапии 24 мес, доза не указана	Адекват- ный кон- троль, в среднем 3,6 лет	0,04
Sommer (1997)	78	Средний воз- раст 51 год (10-84лет), 49% - мужчины	Аза- тио- прин	Максимальная доза 145 мг/сут, средняя родолжительность лечения 44 мес	Адек- ватный контроль	0,27

стандартам доказательной медицины. Одной из целей исследований явилась оценка соотношения пользы и рисков и относительного риска перорального применения ГКС для снижения риска генерализации миастении, что было успешно доказано в трех из приведенных исследований. И только одно исследование не выявило преимуществ при-

менения ГКС. В двух исследованиях с использованием азатиоприна для снижения риска развития генерализации патологической мышечной слабости и утомляемости также получены положительные результаты.

Таким образом, на современном этапе не проведено адекватно запланированных рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффективности АХЭП, ГКС или других иммуносупрессивных препаратов при риске генерализации патологической мышечной утомляемости. Все описанные случаи носят лишь описательный характер, что не является достаточным с точки зрения доказательной медицины. Три из пяти приведенных описательных исследований с применением ГКС и оба исследования с использованием азатиоприна предполагают, что указанные средства могут быть достаточно эффективными для снижения риска развития генерализации патологической мышечной утомляемости при глазной форме миастении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гехт Б.М., Санадзе А.Г. Миастения: диагностика и лечение / Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе // *Неврологический журнал*. – 2003. – Т.8, приложение 1. – С. 8–12.
2. Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1121–1127.
3. Bever CT, Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983;14: 516–519.
4. Kaminski H, Daroff R. Treatment of ocular myasthenia: steroids only when compelled. *Arch Neurol* 2000;57:752–753.
5. Agius M. Treatment of ocular myasthenia with corticosteroids: yes. *Arch Neurol* 2000;57:750–751.
6. Hachinski V. Treatment of ocular myasthenia. *Arch Neurol* 2000;57:753.
7. Gronseth G, Barohn R. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:636–643.
8. Jaretzki A, Barohn R, Ernstoff R, Kaminski H, Keesey J, Penn A, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55:16–23.
9. Mount F. Corticotropin in treatment of ocular myasthenia: a controlled clinical trial. *Arch Neurol* 1964;11:114–124.
10. Badrising U, Brandenburg H, van Hilten J, Brietl P, Wintzen A. Intranasal neostigmine as add-on therapy in myasthenia gravis. *J Neurol* 1996;243:S59.
11. Papapetropoulos TH, Ellul J, Tsibri E. Development of generalized myasthenia gravis in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003;60:1491–1492.
12. Mee J, Paine M, Byrne E, King J, Reardon K, O'Day J. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol*, 2003;23:251–255.
13. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003;60:243–248.
14. Monsul NT, Patwa HS, Knorr AM, Lesser RL, Goldstein JM. The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2004; 217:131–133.

15. Sommer N, Sigg B, Melms A, Weller M, Schepelmann K, Herzau V, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressant treatment. *J Neurol Neurosurg, Psychiatry* 1997;62:156–162.

ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С НЕРВНО- МЫШЕЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Шиман А.Г., Сайкова Л.А., Косачев В.Д., Пустозеров В.Г.

Summary. The work contains the main pathogenetic therapy approaches for neuromuscular diseases using complex and combined methods of physiotherapy.

Использование методов физиотерапии в лечении нервно-мышечных заболеваний - традиционно для кафедры неврологии СпбМАПО (СЗГМУ им. И.И. Мечникова). На протяжении всего существования кафедры осуществлялось активное сотрудничество с кафедрой физиотерапии. Это направление в лечебной деятельности являлось одним из основных. При этом виде патологии, которая считается наименее поддающейся среди других заболеваний положительному воздействию. Физиотерапевтические методы используются в том числе и при считающихся некурабельными болезнях, особенно их наследственными вариантами.

Основоположник отечественной клинической нейрогенетики С.Н.Давиденков, подводя итоги многолетних наблюдений в области терапии наследственных нервно-мышечных заболеваний, в монографии «Прогрессивные мышечные атрофии» [Л., 1952] писал: «Итак, больных миопатией надо лечить, а вовсе не только призывать в больницы для хроников. Лечить их надо периодическими курсами, делая перерывы между курсами в несколько месяцев». И далее: «Этих больных с разнообразными формами прогрессивной мышечной атрофии все же можно как-то лечить. Но, естественно, все эти виды лечения дают ощутимые результаты только в тех случаях, когда процесс не зашел слишком далеко, если мышца исчезла, заменившись соединительной тканью, никакая терапия, конечно, уже невозможна. Ранняя диагностика прогрессивных мышечных атрофии приобретает, таким образом, определенное практическое значение». В те далекие годы в клинике широко применялись предложенные А. Е. Щербаком методы подкожных введений адреналина и электрофорез кальция, инсулино-углеводная терапия по способу М. Б. Цукер и Л. Д. Шаргородского, а также систематические трансфузии крови, введения а-токоферола, прозерина и рентгено-терапия на область межуточного мозга. Для лечения больных с невральнoй амиотрофией пользовались гимнастикой, электромиостимуляцией, массажем, инъекциями витаминов группы В и раствора прозерина. Ортопедические хирургические мероприятия редко считали показанными, лишь для больных, у которых не было тенденции к быстрой генерализации процесса, а движения ограничивались именно за счет ретракции мышц.

В нашей клинике с момента выхода в свет работы С. Н. Давиденкова и до настоящего времени велись исследования по изучению патогенеза наследственных миодистрофий и амиотрофий. В настоящее время причины развития миодистрофического процесса для большинства этих заболеваний устанавливается в виде нарушения синтеза специфических для каждой формы больших белковых соединений, механизмы введение этих белков в обменные процессы не установлены. В связи с этим воздействие на общие механизмы развития миодистрофического процесса остаются актуальными.

На современном уровне наших знаний имеют значение следующие гипотезы патогенеза: нейрогенная, гипоксическая, дефекта мембраны мышечной клетки, дисфункции внутриклеточных медиаторов. Под влиянием перечисленных патогенетических факторов у больных наблюдается усиленный распад мышечных белков. Вследствие повышенной проницаемости мембран мышечных клеток из саркоплазмы диффундируют в кровь ферменты, аминокислоты, калий и ряд других метаболитов. Имеется также дефицит макроэргических соединений в мышцах, обнаруживаются структурные и функциональные нарушения в капиллярной сети мышц и в окончаниях двигательных нервов. Соответственно этим отдельным сторонам патогенеза и строится патогенетическая терапия. Впрочем, следует сказать, что ориентация терапевтических усилий на какое-либо одно звено патогенеза вряд ли может быть оправдана. Форсированная стимуляция метаболических процессов часто дает негативный эффект, выражающийся в ускорении прогрессивности миодистрофического процесса. Это было отчетливо показано Л. О. Бадалян и соавт. на примере использования анаболических гормонов при псевдогипертрофической миодистрофии Дюшенна (1985, 1988), П.А.Темин (1987).

Многолетние традиции кафедры и клиники СПбМАПО и ряд приоритетных разработок проблемы патогенеза и дифференцированной терапии нервно-мышечных заболеваний позволяют рассмотреть лечение больных этой группы через призму собственного опыта. Здесь следует отметить, что при разработке методов лечения вполне логично выглядит учет не только узловых механизмов детерминации миодистрофического процесса, но и характера компенсаторно-приспособительных изменений. Важное значение приобретает изучение особенностей эндокринно-метаболических сдвигов и общей направленности функциональных изменений при наследственных миодистрофиях и амиотрофиях. Авторы обращают внимание на значимость нарушений углеводно-энергетического обмена и вегетативной иннервации, которые приводят к своеобразной ситуации: вследствие уменьшения активно функционирующей массы мышечных волокон при миодистрофии уменьшается их вклад в биоэнергетические процессы в организме в целом, а потребность в энергетических субстратах существенно нарастает. Кроме рутинно понимаемой патогенетической терапии, немалую роль играют также задачи восстановительной и корригирующей терапии. В эти задачи входит распознавание уровня и степени нарушений биоэнергетики мышц и восстановление или коррекция функций, построенные с использованием комплексной медикаментозной и физической терапии. Такое распознавание возможно с применением не только электрофизиологических, но и биохимических и, что важно подчеркнуть, тонких гисто- и цитохимических методов исследования биоптатов мышечной ткани.

В связи с этим выделилось 4 основных уровня нарушения биоэнергетических процессов в мышцах:

1. Уровень нарушения центральной гемодинамики.
2. Периферического кровообращения.
3. Нарушения обменных процессов в мышечной ткани.
4. Нарушения метаболизма мышечных волокон.

Эти уровни нельзя понимать, как самодовлеющие, независимые друг от друга. Они взаимосвязаны таким образом, что составляют порочный круг расстройств биоэнергетики. Тем не менее, на определенных стадиях болезни можно выделить ведущий из них.

В частоте исхода заболевания атрофий в результате нарушения периферического кровообращения.

Имеются также факты, свидетельствующие о нарушении периферического кровообращения при невральной амиотрофии Шарко – Мари – Тута [Косачев В.Д., 1985]. Это определяет включение в комплекс лечения миодистрофий и амиотрофий препаратов, улучшающих периферический кровоток и микроциркуляцию (галидор, трентал и др.). В последние годы широкое применение получил актовегин, стимулирующий обмен на клеточном уровне, - препарат оказывающий прямое действие на патогенетические механизмы формирования наследственных невропатий путем нормализации периферического кровообращения.

Нами предложен оригинальный способ терапии невральной амиотрофии, который, по решению Госкомизобретений и открытий, признан изобретением [а. с. № 1189456]. Исследования показали, что одной из важных сторон патогенеза этой болезни является нарушение функций вегетативной нервной системы на периферическом (сегментарном) уровне в виде ирритации преимущественно ганглионарно-симпатических образований. Ирритация, в свою очередь, ведет к расстройствам кровообращения спастико-ишемического характера, к ишемизации нервных стволов конечностей (ишемическая невропатия), но также объясняет дефицит доставки к мышечным волокнам биологически важных метаболитов (и лекарственных веществ) и гипоксию мышечной ткани. Способ лечения предусматривает, во-первых, увеличение объема циркулирующей крови в конечностях путем их частичной десимпатизации, достигаемой воздействием ганглиоблокаторами на симпатические ганглии верхнегрудного и поясничного отделов, и, во-вторых, улучшение микроциркуляции за счет уменьшения сопротивления периферических сосудов и улучшения гидродинамических и реологических свойств крови в результате применения трентала. Техника сводится к следующему.

Для электрофореза лекарств на область вегетативных ганглиев применяли отечественный аппарат «Поток-1». Два электрода площадью по 150 см² с гидрофильными прокладками, смоченными 2% раствором бензогексония или 5% раствором пентамина, располагали в области верхнегрудного и поясничного отделов позвоночника и соединяли их с анодом аппарата (активные электроды). Индифферентный электрод площадью 300 см², смоченный теплой водой, накладывали на живот и соединяли с катодом. Процедуры проводили при силе тока 10–15 мА в течение 15–20 мин. Курс лечения состоял из 15–20 ежедневных процедур. Дифференцированная терапия наследственных нервно-мышечных заболеваний еще только начинает разрабатываться.

Дифференцированная патогенетическая терапия может быть использована при спинальных и невральных наследственных амиотрофиях. Так, генетический и клинко-электрофизиологический полиморфизм невральной амиотрофии Шарко– Мари – Тута, с выделением по крайней мере двух типов этой болезни [Dyck P. et al., 1975], указывает и на различия в методах патогенетической терапии. При 1-м типе, протекающем с демиелинизацией нервов, показаны ремиелинизирующие средства, при 2-м типе (аксональная дегенерация) – преимущественно антихолинэстеразные препараты и метаболиты типа ноотропила [Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Косачев В.Д., 1964, 1987, 1968, 1989; Лобзин В.С., Жулёв Н.М., Косачев В.Д., 1988, 1989; Заволоков И.Г., 1995]. Подтип болезни Шарко – Мари – Тута, описанный Дж. Дежерин и Дж. Соттом (гипертрофическая невропатия), требует лечения кортикостероидами местно и парентерально [Roelofs R., 1982]. Для лечения различных типов невральной амиотрофии Н.А.Ильиной и Ю.Н.Савченко (1981) предложен аденил (аденозин-5-монофосфат). Разработан и нашел широкое применение оригинальный способ лечения невральной амиотрофии [а. с. № 1189456], речь о котором пойдет ниже.

Дифференцированная патогенетическая терапия возможна и при других формах наследственных невралных амиотрофии. Примером может быть лечение болезни Рефсума (нарушения окисления фитановой кислоты, накапливающейся в тканях) путем назначения диеты с исключением из пищевого рациона животного и растительного масла, овощей и фруктов [Refsum S., 1975; Kolodny E. et al, 1975; Roelofs R., 1982]. Наши наблюдения болезни Рефсума подтверждают такую возможность [Лобзин В.С., Сайкова ЛА, 1990; Заволоков И.Г, 1993]. Открываются также перспективы лечения и наследственной амилоидной невралной амиотрофии благодаря выявленному накоплению в плазме крови у таких больных специфического протеина—транстиретина [Машу С, 1990; Saraiva M. 1991].

Становится очевидным, что главным направлением в терапии наследственных миодистрофий и амиотрофии должны быть отыскание первичного биохимического нарушения, лежащего в основе болезни, и разработка способов именно дифференцированной патогенетической терапии, направленной на коррекцию биохимических последствий, обусловленных патогенным влиянием гена этой болезни.

Кроме физиотерапии, больные получали трентал. Раствор трентала вводили внутривенно по 100–200 мг (5–10 мл) в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 90–120 мин ежедневно. После 10–15 вливаний лечение тренталом продолжалось путем перорального приема по 2 драже 3 раза в день после еды. После окончания стационарного лечения в клинике больных переводили на поддерживающую дозу трентала по 1 драже 3 раза в день в течение 3 нед.

Этот способ лечения применен у 177 больных с невралной амиотрофией. Наиболее выраженное улучшение отмечено у больных с легкими и умеренно выраженными мышечными атрофиями и парезами мышц конечностей. Уже на 2–3-й день лечения у больных появлялось ощущение тепла, распирания и тяжести в конечностях (усиление притока крови). На 5–7-й день лечения 62% больных субъективно отмечали нарастание силы в мышцах конечностей, ослабление парестезии и болей. В конце 2-й недели лечения почти у всех пациентов было отмечено улучшение. Объективно это выражалось в появлении или оживлении сухожильных и периостальных рефлексов, увеличении объема активных движений, нарастании мышечной силы. Появлялись более тонкие и дифференцированные движения в пальцах, увереннее осуществлялась ходьба.

Объем движений в стопах увеличился на 5–6 см, сила в мышцах дистальных отделов конечностей нарастала на 1 балл. К концу курса лечения клинически улучшение отмечалось у 84% больных. Среди больных с тяжелыми атрофиями и параличами улучшение было отмечено только в 12,5% случаев. Оно выражалось преимущественно уменьшением чувства онемения и парестезии. При объективном исследовании у некоторых больных этой группы были отмечены появление или оживление сухожильных рефлексов и возникновение ранее отсутствовавших движений в стопах.

Положительный клинический эффект у больных с легкой и средней степенями тяжести заболевания подтверждался и результатами дополнительных методов исследования. У больных этой группы к концу курса лечения пульсовые волны реовазограмм и их количественные показатели приближались к величинам в контрольной группе. У тяжелобольных отмечалось незначительное улучшение количественных показателей кровенаполнения сосудов конечностей, что указывало на глубокие нарушения функций вегетативной нервной системы. На термовизиограммах в 78% всех наблюдений отмечалось более четкое контурирование пораженных конечностей со значительным повы-

шением температуры в дистальных отделах рук и ног. СПИ по двигательным волокнам нервов конечностей, по данным ЭНМГ-исследований, увеличилась в среднем на 20–22%.

Лечение указанным методом 177 больных с невралной амиотрофией дало положительный терапевтический эффект в 84% всех наблюдений. Этот эффект устойчиво сохранялся в течение 10–12 мес. В контрольной группе больных (137 человек), получавших лечение общепринятыми методами, улучшение (36,8% случаев) удерживалось на протяжении 4–6 мес.

После того как нам получен несомненный терапевтический эффект от применения оригинального способа лечения невралной амиотрофии, предстояло выяснить значимость других модификаций физиотерапии без одновременного приема больными трентала. Для этого сравнивали эффективность электрофореза ганглиоблокаторов на вегетативные ганглии по указанной выше методике с результатами лечения в виде амплипульсфореза бензогексония и амплипульсфореза бензогексония с сочетанным введением прозерина [Лобзин В.С. и др., 1990]

Выявленное нами мембраностабилизирующее действие бемитила, положительное влияние препарата на процессы ПОЛ с нормализацией углеводного и липидного обмена послужили основанием для включения бемитила в состав средств разработанного нами способа комплексной патогенетической терапии прогрессирующих миодистрофий [а. с. № 1621952]. Способ включает применение бемитила, цитохрома С и микроволновой терапии.

Обоснованием для применения цитохрома С было то, что этот препарат является ферментом тканевого дыхания, располагающимся в цепи терминального окисления между убихином и кислородом. Чрезвычайно важной функцией цепи дыхательных катализаторов, связанных с внутренней мембраной митохондрий, наряду с переброжкой электронов от субстратов дыхания на кислород, является аккумуляция части освобождающейся энергии (около 50%) в фосфатных связях макроэргических соединений. Применение цитохрома С в нашем способе предназначено для потенцирования и более быстрой реализации глюконеогенного эффекта актопротектора бемитила.

Третье составляющее способа – воздействие электромагнитными волнами дециметрового диапазона (ДМВ) на область проекции магистральных сосудов конечностей в тепловом режиме. Это воздействие предусматривает стимулирующее влияние ДМВ на периартериальные симпатические сплетения, увеличение кровотока и транскапиллярного обмена в мышцах конечностей.

Воздействие осуществляли следующим образом. Назначали бемитил в терапевтической дозе (по 0,25 г 3 раза в день) курсом длительностью 10–15 дней. С 6–7-го дня приема бемитила вводили ежедневно внутривенно капельно 10–20 мг цитохрома С в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида, всего 10–12 введений. С первого дня лечения лекарственными препаратами воздействовали ДМВ (аппарат «Ромашка») с частотой 460 МГц мощностью 6–8 Вт на область проекции магистральных сосудов конечностей цилиндрическим излучателем диаметром 40 мм: один день – над ключицами, следующий день – над паховыми связками с двух сторон, методика контактная, воздействие по 5 мин, всего 18–20 процедур.

После окончания лечения в стационаре (18–20 дней) больные амбулаторно получали поддерживающие курсы бемитила по 0,25 г 2 раза в день в течение 5 дней с перерывами 10 дней в течение 3 мес.

Применение этого способа лечения позволило сократить сроки стационарного лечения при терапевтической эффективности 76,4% и увеличить продолжительность ремиссий до 8–10 мес.

Лечение предложенным нами способом проведено у 79 больных с 1–II стадией прогрессирующих мышечных дистрофий. При этом в 76,4% случаев удалось достичь значительного улучшения состояния. Оно проявлялось в возрастании двигательной активности, увеличении мышечной силы в конечностях, оживлении сухожильных рефлексов, положительной динамике электрофизиологических и биохимических показателей. Длительность стойкой ремиссии достигала 8–10 мес. В контрольной группе больных с миодистрофиями, лечение которых проводилось общепринятыми методами, улучшение отмечено лишь в 58% случаев, а стабилизация миодистрофического процесса после лечения удерживалась не дольше 3 мес. Эта контрольная группа состояла, так же как и основная, из больных с миодистрофией I и II стадии. Естественно, что лечение предложенным способом больных с миодистрофией при III стадии процесса, с выраженными амиотрофиями, миосклерозом и ретракциями не могла дать ожидаемого эффекта, что подчеркивает значимость ранней диагностики миодистрофий и необходимость проведения своевременной терапии.

Был также испытан оригинальный способ лечения, в дальнейшем защищенный авторским свидетельством на изобретение [а. с. № 1635998]. Этим способом лечились 34 больных (12 – с формой Томсена, 22 – с атрофической миотонией Россолимо). Тридцать больных с миотонией составили контрольную группу лечившихся общепринятыми средствами.

Лечение по способу, защищенному авторским свидетельством, осуществляли следующим образом.

Электрод размерами 10 x 10 см с гидрофильной прокладкой, смоченной 1–2% раствором бензогексония, располагали в нижнем шейном и верхнем грудном отделе позвоночника и соединяли с анодом аппарата «Амплипульс-4». Второй раздвоенный электрод, смоченный теплой водой, площадью по 5–10 см, устанавливали на наружных поверхностях предплечий. Применяли выпрямленный режим I и IV рода работы (ПМ и ПЧ). Длительность посылок 2–3 с. Частота модуляции с учетом степени поражения 30–50 Гц при тяжелой степени и 70–100 Гц при легкой. Глубина модуляции 100% при силе тока 20–30 мА. Продолжительность воздействия каждым родом работы – по 7 мин.

Через 2 ч проводили вторую процедуру. Электроды накладывали так же, как и при первом воздействии. Положение раздвоенного электрода меняли, располагая его на внутренней или наружной поверхности предплечий через процедуру. Лекарственное вещество – натрия оксibuтират – вводили с раздвоенного электрода, располагавшегося на наружных или внутренних сторонах предплечий и соединенного с катодом. Режим работы выпрямленный. Роды работ I и II (ПМ и ПП). Продолжительность 7 мин для ПМ, затем ПП 3 мин, 3 мин перерыв и 3 мин воздействия. Остальные параметры те же, что и при первом воздействии. Таким образом, в первый день воздействуют на шейные симпатические ганглии, во второй день – на поясничный отдел позвоночника и раздвоенным электродом – на голени.

Воздействие на шейные симпатические узлы и поясничные симпатические узлы амплипульсфорезом бензогексония вызывает улучшение периферического кровообращения в конечностях путем частичной десимпатизации как их сосудов, так и мышц, что ведет к уменьшению миотонической реакции.

Через 2 ч на максимуме сосудорасширяющего действия бензогексония проводили электрофорез натрия оксibuтирата СМТ непосредственно на мышцы предплечий и голени. Натрия оксibuтират (у-оксимасляная кислота) обладает антигипоксическими свойствами, способствует утилизации кислорода скелетными мышцами, снижая содержание молочной кислоты. Стимулируя окислительные процессы, влияет на содержание

АТФ в волокнах I типа, что способствует облегчению физиологической фазы расслабления мышц, уменьшению выраженности миотонической реакции.

Электрофорез СМТ бензогексония и натрия оксibuтирата производился в выпрямленном режиме. Частоту модуляций тока подбирали с учетом степени поражения мышц, определяемой методом электрофизического и клинико-диагностического тестирования. При легкой степени поражения использовали частоту 70-100 Гц, при тяжелой – 30-50 Гц. Применение I-IV родов работ позволяет ввести большее количество лекарственного вещества. Применение II рода работ и электрофореза СМТ натрия оксibuтирата обусловлено тем, что при данном роде работы и этим методом лекарственное вещество вводится в ткани наиболее глубоко, а также одновременно производится электростимуляция мышц. Этому способствует и выбранная нами сила тока 20–30 мА, хорошо переносимая больными.

Выраженный лечебный эффект, как правило, наблюдается уже после 8–10 процедур. Для закрепления полученного эффекта проводили 20 процедур.

Результаты лечения сравнивались в двух рандомизированных группах: леченных предложенным способом (34 больных) и общепринятыми средствами (30 больных). Эффект был отмечен у 67,7% больных, получавших лечение оригинальным способом, и у 40% больных контрольной группы ($p < 0,05$). Отдаленные результаты лечения: длительность полученного улучшения при лечении общепринятыми средствами ($1,5 \pm 0,5$) мес, при лечении оригинальным способом – ($6,0 \pm 1,0$) мес. Следовательно, предложенный нами способ обеспечивает увеличение силы паретичных мышц и уменьшение миотонии у большего числа больных и на более продолжительное время, чем известные способы, предотвращая тем самым прогрессирование заболевания.

На протяжении более десяти лет под руководством заслуженного деятеля науки профессора Владимира Семеновича Лобзина на кафедре неврологии разрабатывались и проходили клинические испытания сочетанные методы физиотерапии, и другие методы физического воздействия, которые разрабатывались на основании патогенеза наследственных нервно-мышечных заболеваний, осуществлялся контроль за эффективностью терапии не только клиническими методами, но и с учетом биохимических показателей, а так же данных электрофизиологического исследования. Методы физиотерапии, использованные при миодистрофиях, миастении, невралной амиотрофии, миотониях. В качестве примера могут быть представлены указанные выше методики. Применялись в том числе сочетанные методы физического воздействия.

Выводы: Использование физических методов и создание сочетанных методов физиотерапии на основании патогенеза наследственных нервно-мышечных заболеваний является одним из перспективных направлений в научных разработках кафедр неврологии и физиотерапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.с. 1189456 (СССР) Способ лечения невралной амиотрофии Шарко-Мари-Тус / авт. В.С. Лобзин, Л. А. Сайкова и В. Д. Косачев - заявка 21.09.83 г. №3645449 / 12-14 МКЦ А 61№1/18 – УДК 613647 (088.8)
2. А.С. 1621952 (СССР) Способ лечения прогрессирующих мышечных дистрофий / Авт. В.С. Лобзин, Л.А. Сайкова, В.Г. Пустозеров, А.Г. Шиман – Заявл. 26.05.88 №4432239/14 МКЦ А 61№1/30 – УДК 615.8(088.8)

3. А.С. 1635998 (СССР) Способ лечения миотонической дистрофии / Авт. В. С. Лобзин, Л. А. Сайкова, В. Г. Пустозеров, А. Г. Шиман. – Заявл. 3.10.86 №4489408/14, МКЦ А 61№1/30 – УДК 615.8(088.8)
4. Физиотерапия заболеваний периферической нервной системы / А.Г. Шиман, Л.А. Сайкова, В.В. Кирьянова– СПб, 2001.- 337с.
5. Нервно- мышечные болезни. / В.С. Лобзин, Л.А. Сайкова, А.Г. Шиман– 1998 – Гиппократ – 216с.

РАЗДЕЛ II

НЕЙРОИНФЕКЦИИ И ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ И НЕЙРОИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Головкин В.И.

Одна из главных пяти проблем неврологии рассеянный склероз (РС) всегда была в центре внимания кафедры. Под руководством заведующего кафедрой проф. В.С. Лобзина в клинике ГИДУВа было проведено изучение 510 случаев заболевания: описано 8 новых феноменов клинических диссоциаций, проведено иммунологическое исследование, выявившее патогенетически значимое угнетение Т-супрессоров (В.И.Головкин), исследовано функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (И.А.Багдасарова), внедрена в практику дециметровая стимуляция надпочечников, проведена открытая клиническая аппробация иммуномодулятора декариса, интерферонотропа курантила, антиоксидантов никотинамида и гистидина, метаболита оротата калия. В конце прошлого века разрабатывались детали кортикостероидной терапии. Одним из вариантов этого лечения было назначение преднизолона с учетом суточных ритмов выброса кортизола в кровяное русло, т.е. максимальная доза давалась *per os* в утренние часы с 8 до 10 часов и с учетом метаболизма препарата - с интервалом три дня (дробно-прерывистая схема). Это позволяло добиться клинической ремиссии при гормонорезистентных случаях РС и избежать развития синдрома Иценко-Кушинга (В.И.Головкин, В.С.Лобзин, И.А.Багдасарова, 1985). Предложенный метод лечения признан изобретением: АС № 117 10 36, 1985 г., авторы В.С. Лобзин, В.И.Самойлов, И.А. Багдасарова. Другим способом повышения эффективности кортико-стероидной терапии РС являлось обоснование назначения дексаметазона (60-70 мг *per os*) при выявлении В-лимфоцитоза и Т-лимфопении крови (21,43% случаев из 55 обследованных больных). При таком назначении дексаметазона наблюдалась клинко-иммунологическая ремиссия в течение 15 месяцев (В.И.Головкин, М.Ю.Чиков, 1985). Опыт кафедральной работы на разных этапах обобщался в учебных пособиях:

1. В.С.Лобзин, В.Д.Косачев, К.Ф.Коровин Вопросы патогенеза, клиники и лечения рассеянного склероза, Л.:ГИДУВ, 1987
2. Н.М.Жулёв, В.И.Головкин и др. Рассеянный склероз, СПб.:МАПО, 2008

На обложке последнего издания размещена репродукция с картины дочери С. Н. Давиденкова художницы Л. С. Давиденковой «Шарко демонстрирует случай истерии».

С 2005 г. по настоящее время на кафедре проводятся II и III фазы международных клинических испытаний препаратов лаквинимод, кладрибин и др., на современном уровне ведется совершенствование ранней этиопато-генетической диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы с учетом определения иммунологических параметров крови и ликвора пациентов, имеющих лабораторные показатели хронической герпес-вирусной инфекции. Выявлена достоверная разница в концентрации белков комплемента (C3 и C5) в плазме крови у больных РС по сравнению с больными РЭМ, что подтверждает патогенетическую значимость участия системы комплемента в генезе аутоиммунного процесса. Установлено низкое содержание противовоспалительных цитокинов (IL-2, RA-IL1) в сыворотке крови больных РС, что указывает на целесообразность применения препаратов цитокинового ряда на ранних этапах развития заболевания (И.И.Кула).

Успехи диагностики и лечения РС с сохранением ремитирующего течения заболевания до 12 лет позволяют обратить внимание на такие менее клинически значимые

симптомы как чувствительные расстройства и эмоционально-когнитивные нарушения в дебюте заболевания. В связи с этим последние 5 лет на кафедре (М.В.Фоминцева) совместно с лабораторией электрофизиологических методов исследования (С.Н.Жулёв) проводится изучение количественного сенсорного тестирования (QST) и вызванных потенциалов (ВП) различной модальности (в т.ч. и когнитивных ВП) у больных РС с EDSS не более 3-4 баллов. Получены коррелятивные связи между данными MPT и QST, выявлено наличие когнитивных нарушений на ранних стадиях заболевания.

В 80-х годах XX века началась пандемия СПИДа и сотрудники кафедры в числе первых приняли участие в обследовании и лечении больных этим заболеванием на базе Боткинской городской инфекционной (взрослый контингент) и Усть-Ижорской республиканской специализированной больницы (детский контингент). В 10% случаев заболевание дебютирует неврологическими симптомами, у 70% больных нейроспид развивается в дальнейшем и в 90% случаев поражение нервной системы находят при аутопсии.

В стадии первичных проявлений (период сероконверсии) часто наблюдаются доброкачественные серозные менингиты и менингоэнцефалиты. Иногда менингиты имеют рецидивирующее течение с персистирующим плеоцитозом и поражением черепных нервов. После сероконверсии могут развиваться мультиневриты, плекситы и полиневриты с не грубой клинической симптоматикой. В стадии СПИД-ассоциированного комплекса на фоне нарастающего иммунодефицита и аутоиммунной агрессии развиваются:

- Воспалительные и демиелинизирующие заболевания: синдром Гийена-Барре, энцефаломиелиты, полиомиозиты;
- Нейровирусные заболевания, преимущественно герпетической этиологии с диссеминированным поражением кожи и частыми рецидивами болей при межреберной невралгии; в половине случаев диагностируется подострый менингоэнцефалит с преимущественным поражением белого вещества лобных и затылочных долей. Глиальные, эндотелиальные клетки и гигантские многоядерные клетки периваскулярных инфильтратов содержат антигены ВИЧ gp24, gp41. Поражение лобных долей обеспечивает развитие дементного синдрома и поведенческие расстройства. Поражение проводящих путей белого вещества моста, мозжечка и спинного мозга приводит к развитию гиперрефлексии, атаксии, нижнего спастического парапареза с тазовыми нарушениями. В ликворе выявляется повышение белка до 1 г/л и умеренный лимфоцитарный плеоцитоз.
- Комплексные микстинфекции с участием ВИЧ: криптококковый менингоэнцефалит с лихорадкой и застоем на глазном дне (11% случаев); папавирусная прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) с положительной ПЦР с праймерами ДНК герпетических вирусов, с психическими и очаговыми неврологическими симптомами (афазия, атаксия, гемипарез, гемипарез, гемипарез, гемипарез).

Учитывая вирусную и аутоиммунную воспалительную составляющую демиелинизирующих патологических процессов, разработана т.н. «бинарная» терапия: мембранотропные антибиотики полиенового ряда амфоглюкамин перорально в дозе 100 000ЕД или амфотерицин В капельно внутривенно в дозе 20 ЕД/кг вводились за 1,5-2 часа до приема 0,2 тилорона (амиксина) в течение 10 дней. На фоне подавления аутоиммунных реакций наблюдалось значительное увеличение содержания сывороточного интерферона: с $8,75 \pm 0,25$ ед/мл до $255,0 \pm 65,8$ ед/мл; при изолированном курсе амиксина – с $4,12 \pm 1,2$ до $37,5 \pm 15,1$; при изолированном курсе амфоглюкамина – с $9,1 \pm 1,4$ до $10,25 \pm 1,9$ ед/мл. Клинические положительные результаты лечения наблюдались только в случаях

выраженной индукции интерферона (В.И.Головкин с соавт, 1986). Многолетнее изучение проблемы СПИДа и собственные наблюдения были обобщены в первой отечественной монографии: А. А. Михайленко, Б. А. Осетров, В. И. Головкин, Нейроспид, СПб, 1993г., а также в Руководстве для врачей «ВИЧ-инфекция», СПб, 1994 и в Руководстве по диспансерному наблюдению при ВИЧ-инфекции, СПб, 1992. В 2005 г. в Москве (МИА) издано учебное пособие «Нейроспид» при участии заведующего кафедрой неврологии СПбМАПО Н.М.Жулёва.

Изучение клещевого энцефалита (КЭ) начато еще под руководством С.Н. Давиденкова (1943-45 гг.). Работа в очагах вспышек КЭ на Карельском перешейке позволила выявить особенности эпидемиологии, клиники и течения КЭ передающегося алиментарным путем через молоко коз. В 1945 г был опубликован сборник научных работ «Весенне-летний энцефалит в Ленинградской области». В последующем работа проводилась совместно с инфекционистами К.С.Ивановым и Ю.В.Лобзиным. Подробно изучены и описаны все клинические формы КЭ:

- Лихорадочная,
- Менингеальная,
- Менингоэнцефалитическая,
- Полиомиелитическая,
- Полирадикулоневритическая,
- Прогрессирующая форма с синдромами бокового амиотрофического склероза, кожевниковской эпилепсии, энцефалитической деменции, шизоформных психозов и психотических состояний эпилептического круга.

Много внимания уделено современным способам этиологического и патогенетического лечения КЭ. Кроме использования гомологичного гаммаглобулина, титрованно-го против вируса КЭ рекомендовано также введение сывороточного иммуноглобулина и гомологичного полиглобулина, получаемых из плазмы крови людей, проживающих в природных очагах КЭ. Неспецифическими противовирусными препаратами являлись также рибонуклеаза, препараты интерферона (реаферон, лейкоинтерферон), индукторы интерферона (амиксин, ларифан) и кардиотропные иммуностимуляторы, обладающие интерферогенностью (курантил, рибоксин, милдронат). Прямым противовирусным свойством обладают и некоторые химиотерапевтические препараты: рибамидил, рибавирин, вирозол.

Патогенетическая терапия зависит от формы КЭ: при лихорадочной и менингеальной формах парентерально вводят изотонические глюкозо-солевые растворы, раствор Рингера и др.; при менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической обязательным является назначение глюкокортикоидов. Лечение прогрессирующих форм КЭ является наиболее сложным вопросом и по сей день. С целью ретардации прогрессивности и профилактики суперинфекций, которые часто провоцируют прогрессивность, нами использовался тималин (тимоген) внутримышечно по 10 мг/сут. в течение 5 дней с повторением курса через две недели и продолжением поддерживающих доз препарата по 10 мг в неделю в течение 10-20 недель. С аналогичной целью использовался и левамизол (декарис).

Подробнее см. К.С.Иванов, А.А.Михайленко, Ю.В.Лобзин, В.И.Головкин Клещевой энцефалит (клиника, диагностика, лечение), СПб, 1993 г.

Как оказалось в дальнейшем иксодовые клещи являются промежуточными хозяевами не только вируса энцефалита, но и спирохеты. В связи с развитием лесозаготовок

и дачного садоводства в Ленинградской области увеличилась заболеваемость клещевым спирохетозом. И если раньше спирохетоз воспринимали как кожное заболевание – эритему Афцелиуса, то вскоре были обнаружены и неврологические проявления: клещевой менингоорадикулит Баннварта, двусторонние невриты лицевых нервов и энцефаломиелит с демиелинизацией. В 1982 г американский исследователь Бургдорфер идентифицировал эту спирохету как боррелию и заболевание стало называться клещевым боррелиозом (КБ), а в США - болезнью Лайма (по месту первой вспышки заболевания). Собственные наблюдения 120 случаев КБ (Б.А. Осетров, 1985-1990 гг.) позволили подробно описать стадии заболевания и его неврологическую симптоматику.

Инкубационный период составляет 7-10 (от 3 до 32) дней, после чего начинается острый период, который условно может быть разделен на 4 стадии.

1. Стадия кожных (эритематозных) и общеинфекционных (лихорадка) проявлений, развивающаяся на 2-4 неделе от присасывания клеща.
2. Стадия неврологических нарушений, проявляющаяся от 2 до 11 недель после присасывания клеща.
3. Стадия кардиальных (миокардит) поражений, возникающих на 3-21 неделе.
4. Стадия суставных заболеваний (артритов), появляющихся на 3-24 неделе.

Ведущими неврологическими симптомами острой стадии являются серозный менингит, невриты черепных (лицевых) нервов, шейно-плечевые радикуло-невриты. В некоторых случаях (4-5%) болезнь принимает хроническое течение и тогда развивается энцефаломиелит, поперечный миелит, ретро-бульбарный неврит, эпилептический и дементный синдромы.

Серологическая диагностика КБ в России разработана Э. И. Коренбергом с соавторами в 1986 г. Из трансмиссивных инфекций в 1992 г боррелиоз становится самым распространенным: 885 случаев против 244 случаев клещевого энцефалита. 53% выявленных клещей содержат боррелию Бургдорфера и только 1% - вирус КЭ. Присасывание клещей зарегистрировано с мая по сентябрь. В 7% случаев диагностирована микстинфекция.

Лечение антибиотиками в острой стадии КБ обычно является эффективным.

Вообще, диагностика и лечение бактериальных и вирусных заболеваний нервной системы на протяжении многих лет привлекали ученых кафедры.

Так, способ лечения вирусных поражений нервной системы нуклеазными препаратами признан изобретением (АС 1284028, 1986 г., авторы: В.С.Лобзин, Ж. В. Сичко, О.А.Козлова). В 1983 г издана монография В.С.Лобзина

«Менингиты и арахноидиты», Л.: Медицина, в которой подробно изложены вопросы клиники и диагностики вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных менингитов и лептоменингитов (арахноидитов). Книга и по сей день является настольной для неврологов и инфекционистов.

Важную триггерную роль вирусные инфекции играют и при рассеянных энцефаломиелитах и РС. Так, люди генетически способные к быстрой индукции гамма-ИФН и заболевшие РС имеют частые вирусиндуцированные обострения заболевания, люди, слабоиндуцирующие интерфероны, имеют обострения РС, связанные со стрессорными факторами больше влияющими на уровень другого провоспалительного цитокина - ФНО-альфа. В связи с этим нами (В.И.Головкин, А.А.Калашникова, Н.И.Давыдова) в 2000 г. проведено клинко-иммунологическое изучение отечественного препарата амиксин в качестве способа предупреждения вирусиндуцированных эксацербаций РС. Препарат использовался по 0,125 через 48 часов X 10 с общей курсовой дозой 1,25.

Обследовано 55 человек, находящихся в фазе воспалительной демиелинизации. Особый интерес, естественно, представляло исследование провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИФН-гамма) и противовоспалительного интерлейкина (ИЛ-10) проведенное в динамике по трем точкам: до лечения, после завершения курса и спустя еще 2 недели.

Исходный уровень спонтанной продукции ИЛ-10 был высоким ($378,0 \pm 52,0$ пг/мл, а ответ на индуктор (ФГА в дозе 50 мкг на мл) был снижен по сравнению с нормой ($428,0 \pm 69,1$ пг/мл). Индекс стимуляции равнялся 1,13.

После курса лечения амиксином спонтанная продукция цитокина достоверно снижалась ($259,0 \pm 59,7$ против $378,0 \pm 52,0$; $p < 0,05$). Эта тенденция продолжалась и через две недели после завершения дачи препарата ($170,0 \pm 27,9$ против $378,0 \pm 52,0$ до лечения; $p < 0,01$). Индуцированная продукция снижалась незначительно, что приводило к увеличению индекса стимуляции: с 1,13 до 1,55 и 2,10 ($401,0 \pm 68,1$ непосредственно после курса лечения и $358,0 \pm 58,0$ через две недели после завершения приема препарата против $428,0 \pm 69,1$ до лечения). При разделении больных на группы с легкой и средней степенью выраженности заболевания более существенное улучшение системы ИЛ-10 отмечено при легком и доброкачественном течении заболевания (индекс стимуляции достигал 6,54 против максимального индекса в 3,41 в группе со средней степенью выраженности РС).

Влияние амиксина на продукцию ФНО-альфа выражалось в снижении спонтанной продукции этого цитокина ($28,6 \pm 6,8$ пг/мл после курса $p < 0,05$ и $18,7 \pm 5,4$ пг/мл $p < 0,05$ через две недели после курса против $40,0 \pm 5,1$ пг/мл до лечения). Индуцированная продукция ФНО-альфа под влиянием амиксина увеличивалась с $134,0 \pm 39,0$ пг/мл до $202,0 \pm 38,3$ пг/мл после лечения, $p < 0,05$ и до $302,0 \pm 45,8$ пг/мл, спустя еще две недели, $p < 0,05$. В исходном положении довольно высоким было содержание сывороточного ФНО, которое под влиянием амиксина постепенно нормализовалось: до лечения $27,9 \pm 7,1$ против $15,7 \pm 6,9$ после лечения ($p < 0,05$) и $3,8 \pm 1,6$ через две недели после курса ($p < 0,01$). При сравнении индуцированной продукции ФНО продигиозаном и ОБМ оказалось, что амиксин несколько усиливал индукцию ФНО ОБМ (индекс стимуляции достигал 867% против максимального индекса в 300% по влиянием продигиозана).

В результате лечения амиксином больных РС наблюдалось достоверное снижение уровня сывороточного ИФН ($21,8 \pm 1,2$ до лечения и $20,5 \pm 0,5$ после, $p < 0,05$) и индуцированной продукции ИФН-гамма ($116 \pm 22,9$ МЕ до лечения и $95,1 \pm 15,0$ после, $p < 0,02$).

В целом, проведенное исследование показало положительное профилактическое влияние амиксина на клинические и лабораторные показатели у больных РС, подверженных частым сезонным респираторным вирусным заболеваниям, в 70-82% случаев. Подробнее см.: В.И.Головкин с сотр., Амиксин как модулятор цитокиновых реакций и антиоксидант при лечении рассеянного склероза// В кн.: Иммуноопосредованный ремитирующий рассеянный склероз, СПб, 2003.

Кроме научных исследований, данная тема имеет продолжение и в формировании нового кафедрального учебного цикла для усовершенствования врачей: «Демиелинизирующие и нейроинфекционные заболевания».

РАЗДЕЛ III

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МРТ В СПб МАПО–СЗГМУ ИМ. И. И. МЕЧНИКОВА

Халиков А.Д.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из основных методов в нейровизуализации. В этом году исполняется 10 лет оснащения и использования в СПб МАПО магнитно-резонансного томографа. Для того чтобы представить какие изменения произошли за это время, необходимо вернуться на 10 лет назад. На тот момент в Санкт-Петербурге количество МР-сканнеров было не достаточным. В условиях дефицита оборудования качеству исследования уделялось недостаточно внимания, основной задачей было проведение как можно большего количества стандартных исследований, такие исследования можно назвать «обзорными». Толщина изображений была 5 мм и более, крайне редко получали изображения, ориентированные специальным образом относительно структур мозга, которые представляли особый интерес, контрастное вещество вводилось только в исключительных случаях вследствие своей дороговизны и удлинения времени исследования.

По мере накопления опыта работы нами были выделено несколько приоритетных направлений в развитии МРТ в неврологической практике: получение прицельных изображений черепных нервов, диагностика демиелинизирующих заболеваний, выявление патологических субстратов и аномалий развития головного мозга у больных эпилепсией, диагностика врожденных пороков развития головного мозга плода.

Одной из причин невралгии тройничного нерва может являться сдавление его сосудом, чаще верхней мозжечковой артерией. Выявление нейроваскулярного конфликта возможно только с помощью МРТ. Для этого необходимо получить прицельные изображения тройничного нерва, прилежащих к нему сосудов, оценить их взаимодействие и вид конфликта. Был разработан алгоритм последовательного получения изображений, который завершался серией T2 взвешенных изображений (ВИ), T1 ВИ (SPGR импульсной последовательности (ИП)), в аксиальной плоскости, толщиной срезов 1 – 1,5 мм (рис. 1). В дальнейшем на графической станции проводилась постобработка получен-

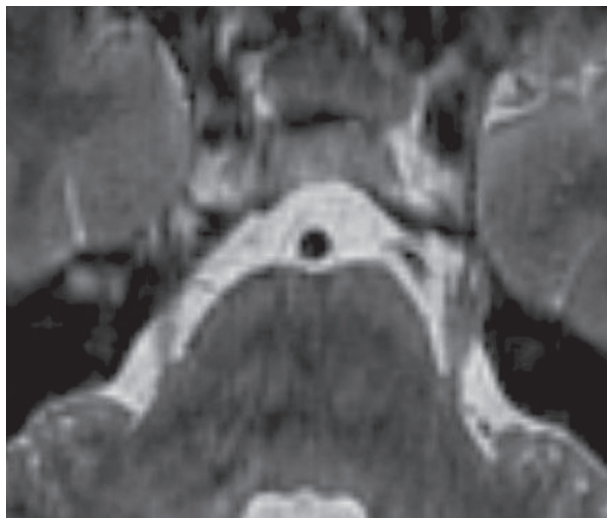
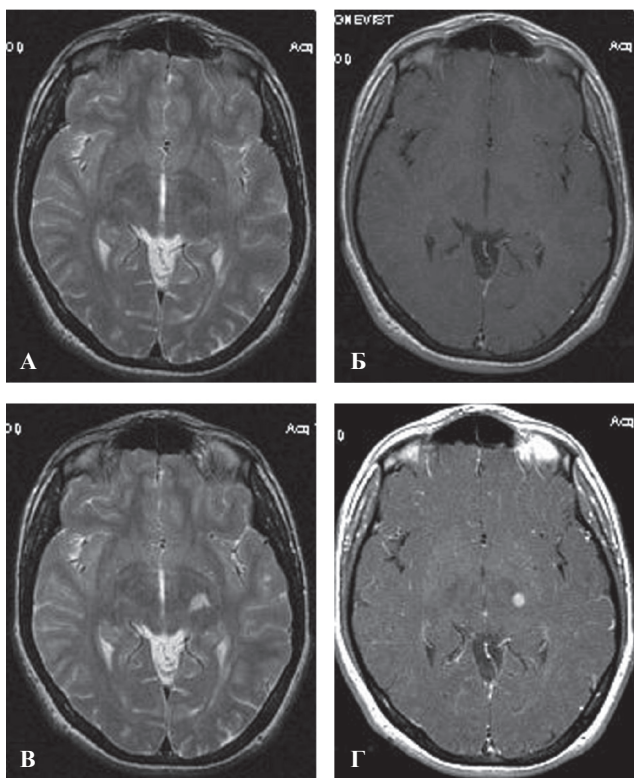


Рис. 1. Прицельное T2 ВИ
левого тройничного нерва.

Рис. 2. Больная Б. 18 лет. Рассеянный склероз, появление новой бляшки в зрительном бугре левой гемисферы мозга. На первичных изображениях (А. Т2 ВИ, Б. Т1 ВИ с контрастным усилением) изменений в веществе мозга не выявлялось. При проведении исследования через 1 месяц, на Т2 ВИ определяется очаг с нечеткими контурами (В.), интенсивно накапливающий контрастное вещество (Г.).



ных изображений, с получением реконструкций в косой корональной и сагиттальной плоскостях. Было выявлено, что клиническая симптоматика была только в тех случаях, когда определялось не только прилегание сосуда к нерву, но и смещение и деформация корешка тройничного нерва артерией, реже веной.

В дальнейшем были разработаны алгоритмы визуализации глазодвигательного, лицевого, языкоглоточного нервов [1].

Внедрение в практику 3D изображений значительно упростило визуализацию черепных нервов, упростило протоколы исследований, но основные принципы получения черепных нервов остались прежними.

Большую актуальность имела работа в диагностике демиелинизирующих заболеваний. В Северо-западном регионе нашей страны наибольшая заболеваемость рассеянным склерозом (РС), на 100 000 населения около 50 случаев. В диагностике РС важная роль принадлежит МРТ. Протокол исследования больных РС включал в себя не только стандартные Т1 и Т2 ВИ, изображения взвешенные по протонной плотности (PD), но и FLAIR ИП, DWI ИП. Использование FLAIR ИП (последовательность с подавлением сигнала от жидкости) позволяла дифференцировать субэпендимальные очаги от ликворосодержащих полостей, визуализировать мелкие субкортикальные очаги. Особое место в диагностике РС занимало контрастное исследование, которое позволяло выявить активные очаги, дифференцировать РС от других очаговых поражений головного мозга (рис. 2). Наибольшая чувствительность в выявлении очагов накопления контрастного вещества определялась при использовании Т1 ВИ с опцией переноса намагниченности

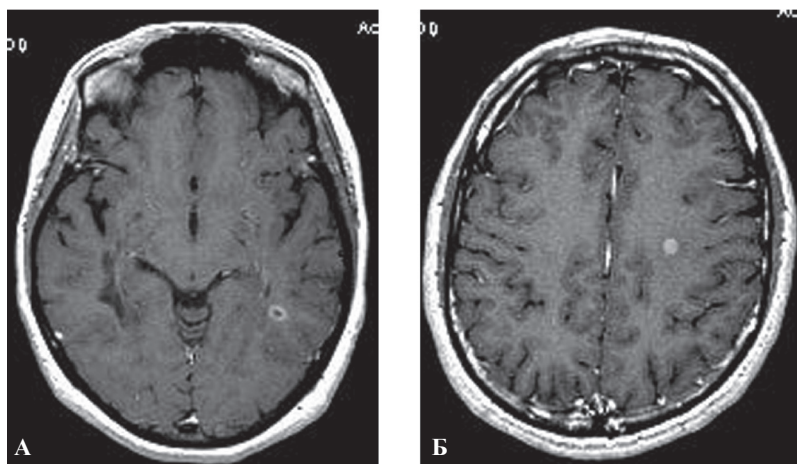
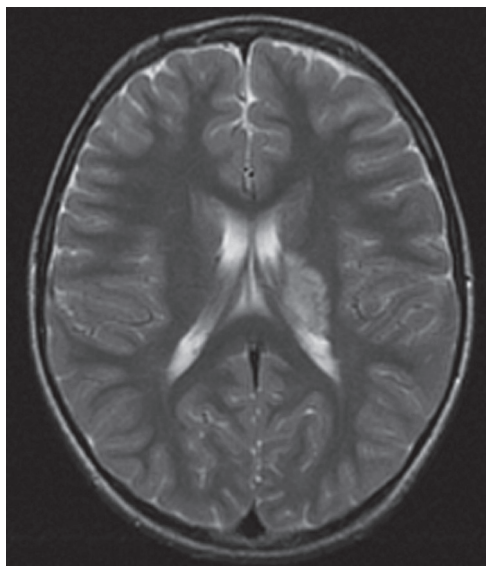


Рис. 3. Модели накопления гадолиния. А. Периферическая. Б. Центральная

(magnetization transfer (MTR)). Было доказано, что протокол исследования больных РС обязательно должен включать в себя получение преконтрастных T1 ВИ. На T1 ВИ выявляются очаги в виде «черных дыр», что свидетельствует о гибели аксонов и тяжести заболевания. Кроме того, в ряде случаев очаги демиелинизации могут давать гиперинтенсивный сигнал на T1 ВИ. Поэтому, не имея преконтрастных T1 ВИ, не возможно точно определить, накапливает очаг контрастное вещество, являясь активным, или же этот эффект обусловлен наличием парамагнитных веществ в очаге. Было выявлено, что усиление интенсивности сигнала от очагов происходит как по центральному, так и по периферическому типу, что характерно для подострого и хронического течения заболевания (рис. 3). Для установления активности процесса использовались различные контрастные препараты. Одномолярный препарат Гадовист увеличивает частоту выявления очагов накопления контрастного вещества по сравнению с полумолярными веществами. Также выявляемость очагов накопления контрастного вещества увеличивалась при увеличении дозы полумолярного контрастного вещества, увеличении интервала времени получения постконтрастных изображений до 5-10 минут [2]. При подозрении на РС необходимо проводить МРТ спинного мозга. Наиболее информативной ИП для выявления очагов в спинном мозге являются T2 ВИ, STIR ИП, тогда как FLAIR ИП, в отличие от использования при исследовании головного мозга, характеризуется низкой информативностью. Очаги в спинном мозге чаще располагаются в шейном отделе спинного мозга, имеют продолговатую форму, занимают площадь меньше половины поперечника спинного мозга на аксиальных срезах. При диагностике РС нами использовались критерии Мак-Дональда (2001, 2005, 2010 г.г) [3].

Были выявлены сходные черты и различия РС и острого диссеминированного энцефаломиелита (ОДЭМ). Данные заболевания могут иметь сходную клиническую картину. В отличие от рассеянного склероза МРТ картина монофазного течения ОДЭМ была представлена крупными очагами, которые в острый период накапливают контрастное вещество (рис.4), но через 6 месяцев усиления интенсивности сигнала от очагов не происходит [4]. При мультифазном течении ОДЭМ определялась диссеминация очагов во времени.

Рис. 4. Пациент А., 14 лет. Острый диссеминированный энцефаломиелит. T2 ВИ. Крупный очаг в левой гемисфере мозга.



Согласно рекомендациям противоэpileптической лиги больному с эpileпсией должно быть сделано высококачественное МРТ. Поэтому протокол исследования должен включать в себя различные ИП, которые обычно не входят в стандартное исследование. В зависимости от этиологии эpileпсии используются разные ИП. Поэтому перед проведением МРТ врач лучевой диагностики должен иметь информацию об анамнезе жизни и заболевания, данные ЭЭГ, предположительную локализацию эpileптического очага, вид эpileпсии. В зависимости от полученных до исследования данных строится протокол МРТ. Таким образом, высококачественное МРТ у больных с эpileпсией, это, в первую очередь, специализированное МРТ исследование. При обследовании больных эpileпсией основной задачей было выявление морфологических субстратов, которые могли бы быть причиной эpileптической активности. Использование стандартного протокола исследования позволяет выявить патологическое образования, очаговые поражения, последствия ишемически-гипоксических, травматических повреждений головного мозга. Но некоторые аномалии развития и повреждения головного мозга при обычном исследовании не видны, и только использование дополнительных программ позволяет их визуализировать [5]. Так для диагностики мальформаций кортикального развития в алгоритм исследования были включены IR, SPGR ИП, позволяющие определить толщину кортикальной пластинки, хорошо дифференцировать границу между серым белым веществом (рис.5), GRE T2* - для визуализации мелких обызвествлений [6]. Применение 3D SPGR ИП позволило не только получать срезы толщиной 1 мм, но и объемные изображения и реконструкции в произвольных плоскостях, криволинейные изображения. Для диагностики гиппокампального склероза использовались T2 ВИ, FLAIR, SPGR ИП, сделанные в плоскости перпендикулярно и параллельно длинной оси гиппокампа. Толщина срезов варьировала от 1 до 4 мм. Использование специализированных протоколов позволило значительно улучшить выявление изменений головного мозга у больных эpileпсией.

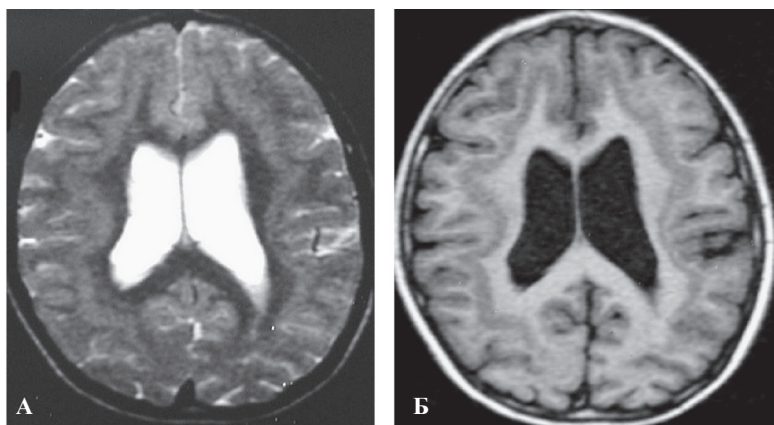


Рис. 5. Мальформация кортикального развития, лентовидная гетеротопия.

А. IR ИП. В обеих гемисферах, в субкортикальных отделах выявляются полосы гетеротопированного серого вещества, за счет чего возникает картина «двойной коры».

Б. T2 ВИ. На стандартном T2 ВИ, сделанном на том же уровне, изменения видны значительно хуже.

Одним из последних направлений нашей научной, а позже уже и практической деятельности стало проведение МРТ головного мозга плода. МРТ плода возможно только с использованием быстрых ИП, которые дают возможность за 15-20 секунд получить серию изображений. МРТ плода делается только после проведения УЗИ, при котором выявлены или заподозрены изменения головного мозга [7]. Наиболее частой причиной проведения МРТ головного мозга плода были вентрикуломегалия и подозрение на агенезию мозолистого тела. МРТ более чем в 50% случаев позволяет получить дополнительную информацию, которая не определяется при сонографии (рис. 6).

Дальнейшее развитие нейрорадиологических исследований неотрывно связано с появлением нового, более совершенного оборудования, сверхвысокопольных томографов

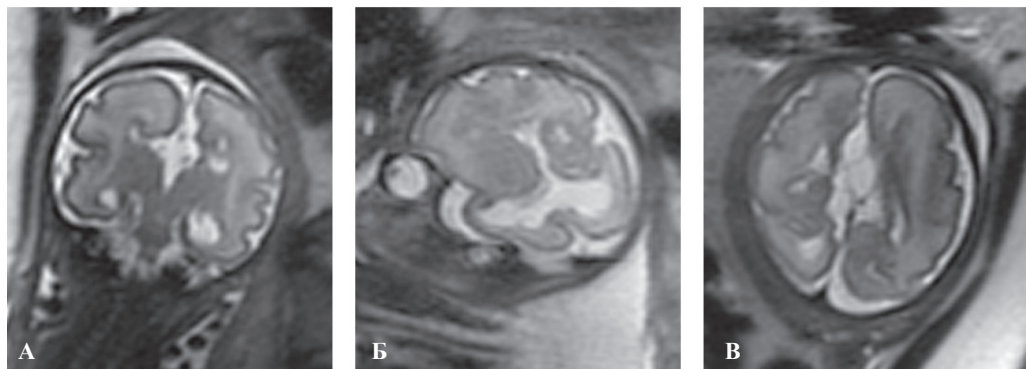


Рис. 6. Беременность 30 недель. Агенезия мозолистого тела, сочетающаяся с полимикрогирией.

А. T2 ВИ SSFSE ИП. Корональная плоскость. Мозолистое тело отсутствует.

Б, В. T2 ВИ SSFSE ИП. Сагиттальная и аксиальная плоскость. Деформация коры, борозд лобно-теменной области правой гемисферы большого мозга.

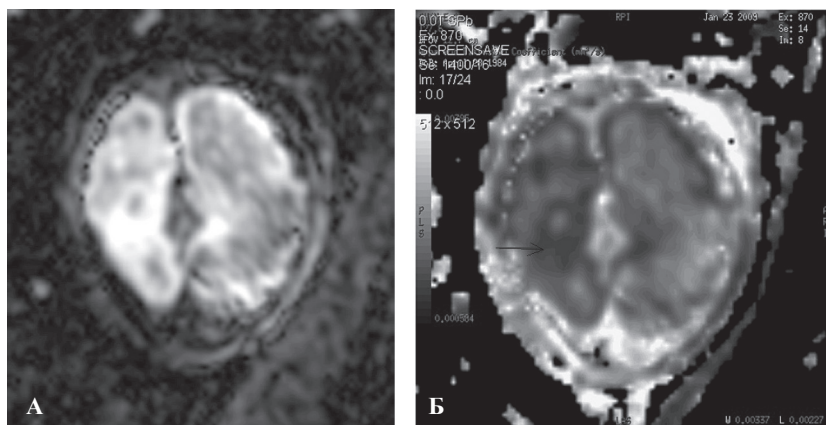


Рис. 7. Беременность 30 недель. Агенезия мозолистого тела, сочетающаяся сполимикрогрией. Г, Д. DWI ИП, ADC. Аксиальная плоскость. Участок измененной интенсивности сигнала, распространяющийся от поверхности вглубь правой гемисферы большого мозга (стрелка).

с напряженностью магнитного поля 3 Тесла и выше, нового программного обеспечения. Оснащение оборудования новыми программными пакетами позволит улучшить диагностику заболеваний головного мозга, выявлять изменения, которые не видны на обычных ИП. При этом особую роль будет играть обучение не только врачей, но и среднего медицинского персонала, работающего на этом оборудовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сажина И.В., Трофимова Т.Н. Возможности МРТ в визуализации черепных нервов в норме и патологических процессах // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2011. - №1. – С.109-115.
2. Трофимова Т.Н., Тотолян Н.А., Пахомов А.В. Лучевая диагностика рассеянного склероза. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2010. -128 с.
3. Polman C. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 20101 revisions to the McDonald criteria // *Annals of Neurology* 2011; 69: 292-302.
4. Трофимова Т.Н., Ананьева Н.И., Карпенко А.К., Халиков А.Д. *Нейрорадиология*. - Издательский дом СПбМАПО. – 2005. - 288 с.
5. Халиков А.Д., Трофимова Т.Н., Семич В.Н., Карпенко А.К., Ананьева Н.И. МРТ диагностика кортикальных дисплазий // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. – 2004.- №1. - С.14-22.
6. Мухин К.Ю., Алиханов А.А., Пилюя С.В. и др. Использование режима 3D SPGR в МРТ диагностике кортикальных дисплазий у детей // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2001. -№2. – С.9-16.
7. Трофимова Т.Н., Халиков А.Д., Воронин Д.В. и др. Лучевые исследования головного мозга плода и новорожденного. - СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 200 с.

РАЗДЕЛ IV

**ПОРАЖЕНИЯ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
И БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ**

ФИЗИОТЕРАПИЯ ТУННЕЛЬНЫХ НЕВРОПАТИЙ

Гузалов П.И., Кирьянова В.В., Жулёв Н.М., Жулёв С.Н., Никищенкова А.С.

A review of the literature data on the problem of physical methods of treatment tunnel neuropathies presented in this article. The main etiological and pathogenetic mechanisms of injury to the peripheral nerve in entrapment defined. Basic methods of treatment of neuropathies physical methods are presented. The new method of treatment compressive-ischemic neuropathy facial nerve with the use of light radiation is proposed.

Туннельные невропатии, или компрессионно-ишемические невропатии составляют значительную часть заболеваний периферической нервной системы, связанную с поражением нервного ствола в результате его сжатия, травмирования чаще всего в уязвимых местах (1, 2). Местная компрессия всегда влечет за собой ишемию нерва и периневральных тканей и развитие вторичного гипоксического отека, в свою очередь поддерживающие и усугубляющие сдавление нерва. В некоторых случаях возможно начало заболевания с первичным артериолярным спазмом и ишемией. Развивающаяся гистогематическая гипоксия увеличивает капиллярно – тканевую проницаемость в системе капилляров внутри нервного ствола с развитием отека нерва и периневральных тканей. Затрудняется венозный отток из венул нерва, ухудшается отток лимфы, нарастает компрессия нерва (3).

В первую очередь страдает миелиновая оболочка нерва, что проявляется нарушением проводимости по периферическому нерву, болевым синдромом. При электронейромиографическом обследовании это проявляется блоком проводимости (повреждение по типу нейропраксии). Если компрессия нерва более значительна и продолжительна, происходит поражение аксона. Возникает частичное выпадение болевой, тактильной и температурной чувствительности в зоне иннервации поврежденного нерва; возможен парез или паралич денервированных мышц, все это сопровождается болевым синдромом (4).

Лечение туннельных невропатий многообразно и не всегда однозначно. В некоторых случаях не обойтись без оперативного вмешательства, позволяющего расширить место ущемления нерва (например в карпальном канале) и восстановить проводимость. В подавляющем большинстве случаев можно обойтись консервативной терапией. Медикаментозное лечение включает в себя назначение средств, позволяющих улучшить кровоснабжение нерва, уменьшить отек, улучшить проведение импульса, стимулировать регенераторный спрутинг (4). Однако, самым распространенным, безопасным и, одновременно, эффективным методом лечения нерва, поврежденного в результате компрессии, остается физиотерапия. Здесь, в первую очередь, используются методы стимуляции нервного ствола с помощью электрического тока или импульсного магнитного поля. Еще в 1936 году С. Лепский и А. Лякер в своей монографии «Физиотерапия болезней нервной системы» отмечали, что «из всех применяемых при лечении периферических параличей физиотерапевтических методов электротерапия стоит на первом месте» (5). В острой стадии, из методов электротерапии отдают предпочтение чрескожной электростимуляции, электрофорезу местноанестезирующих и сосудистых препаратов (2, 6). В подострый и хронический периоды на первый план выходит электронейростимуляция пораженного нерва. Есть некоторые работы по интраоперационной стимуляции нерва (7), однако, в практике используется наложение электродов (8).

Нейростимуляцию начинают с проксимального участка травмированного нерва (точка Эрба, подмышечная впадина, подколенная ямка), затем переходят на дистальные двигательные точки пораженных нервов. Воздействуют импульсным током прямоугольной формы (в случае выраженной болезненности и плохой переносимости – трапецевидной или нейроподобной формой). Стимуляция проводится одиночными импульсами с длительностью импульса от 0,1 мс. В случае выраженного пареза длительность импульса можно увеличивать до 100 мс. Частота подачи импульса может варьировать от 1 до 10 Гц. Для предотвращения последствий парезов, трофических нарушений целесообразно назначать электромиостимуляцию соответствующих групп мышц. Чаще всего используются синусоидально-модулированные токи со следующими параметрами: II род работы, переменный режим, частота 30 -70 Гц (в случае выраженного повреждения – 10-30 Гц), глубина модуляции 75%. Продолжительность стимуляции 10-15 мин на мышечную группу. На курс проводится до 25 процедур (9).

Наряду с электрическим стимулом активно используется и магнитостимуляция. Индукция импульсного магнитного поля 0,6-1,2 Тл. Частота следования серий импульсов магнитного поля составляет 15 - 20 серий/мин, 15 импульсов в серии. Индукторы располагаются контактно над проксимальными участками пораженных нервов и паравerteбрально на уровне соответствующего отдела позвоночника. Воздействие осуществляется ежедневно в течение 5-10 мин на каждую зону, курс лечения состоит 10-12 процедур. Магнитная стимуляция оказывает выраженное анальгезирующее действие, способствует быстрой ликвидации сенсорных и двигательных нарушений.

Одним из наиболее патогенетически обоснованных методов лечения туннельных невропатий является светолечение. Более широко используется лазеротерапия. Методика заключается в воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения в красном диапазоне со следующими параметрами: диаметр пятна 3-5 мм, длина волны 635 нм, мощность 10-20 мВт, частота до 200 Гц. Время воздействия на поле 102 с, облучают 2-6 полей (10). При использовании инфракрасных матричных излучателей с суммарной мощностью 32-48 Вт, используют частоту 80-150 Гц, время воздействия 8-10 мин. Место воздействия – над проекцией пораженного нерва и рефлекторно-сегментарные зоны.

В последнее время активно развивается и используется в клинической практике воздействие узкополосным монохромным излучением. Доказано дифференцированное влияние излучения разной длины волны на клиническое течение, электрофизиологические и морфологические показатели туннельных невропатий (11). В частности, нами было изучено влияние фотохромотерапии различной длины волны в острую стадию компрессионно-ишемической невропатии лицевого нерва. Для проведения фотохромотерапии использовали аппарат «Спектр ЛЦ-М». Параметры: средняя длина волны 540, 470 и 630 нм, максимальная облученность E_{max} - 5 мВт/см², доза – 3 Дж/см². Для лечения КИН лицевого нерва мы использовали контактно-стабильную методику в области гусиной лапки (перед ушной раковиной) и контактно-лабильное воздействие по ходу ветвей лицевого нерва. Отмечалась выраженная положительная динамика двигательных нарушений, изменения вкусовой чувствительности, надбровного и корнеального рефлексов после применения фотохромотерапии в комплексном лечении. Положительная динамика клинических проявлений невропатии в результате лечения совпадала с благоприятными сдвигами нейрофизиологических данных. Отмечено, что наиболее эффективно было назначение узкополосного излучения с длиной волны 540 нм. Особенно это проявлялось в динамике выраженности двигательных нарушений и электронейромио-

графических показателей. Это связано с тем, что зеленый свет, воздействуя на микроциркуляторное русло периферического нерва, улучшает кровоток в микрососудистых комплексах периневрия и эпиневирия. Тем самым уменьшается ишемия в зоне компрессии нерва, снимается отек, разрывается «порочный круг» патогенеза. В итоге восстанавливаются микроструктурные повреждения, возникшие в результате компрессии, что ведет к нормализации функциональных возможностей нерва. Узкополосное излучение с длиной волны 630 нм было менее эффективно, однако оказывало достаточно выраженный положительный эффект в сравнении с контрольной группой за счет усиления аксонального транспорта, увеличивая функциональную активность нервного волокна. Воздействие узкополосным излучением с длиной волны 470 нм значительного лечебного эффекта не достигало, но было актуально при наличии болевого синдрома. Отмечено, что включение в терапию синего света оказывало выраженное болеутоляющее действие, что особенно значимо в начальных стадиях развития заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей / Под ред. Г.А.Акимова и М.М.Одинака. – СПб.: Гиппократ, 2000. – С.220
2. Лобзин В.С., Шиман А.Г., Жулёв Н.М. Физиотерапия заболеваний периферической нервной и мышечной систем. – СПб.: Гиппократ, 1996 – С. 187-189.
3. Жулёв Н.М., Лобзин В.С., Бадзгарадзе Ю.Д. Мануальная и рефлекторная терапия в вертеброневрологии (руководство для врачей). – СПб, 1992. – С. 100-109.
4. Одинак М.М., Живолупов С.А. Заболевания и травмы периферической нервной системы. – СПб.: СпецЛит, 2009. - С.305.
5. Лепский С., Лякер А. Физиотерапия болезней нервной системы. – М.:Л.: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1936. – С.22-23.
6. Шиман А.Г., Сайкова Л.А., Кирьянова В.В. Физиотерапия заболеваний периферической нервной системы: Руководство для врачей. – СПб, 2001. – С.298.
7. Лечебная электрическая стимуляция мозга и нервов человека / Под общ.ред. Н.П.Бехтеревой. – М.:АСТ; СПб.: Сова; Владимир: ВКТ, 2008. – С.334.
8. Стрелис Л.П., Левицкий Е.Ф., Абдулкина Н.Г., Лаптев Б.И. Физиотерапия травм периферических нервов. – Томск: Издательство, 2001. – С.134-135.
9. Физиотерапия и курортология / Под ред. В.М. Боголюбова. – Книга III. – М.:Издательство БИНОМ, 2009.- С.141.
10. Кочетков А.В., Москвин С.В., Карнеев А.Н. Лазерная терапия в неврологии – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2012. – С.231.
11. Влияние фотохромотерапии на поврежденный нерв в эксперименте (гистологическое исследование) / Кирьянова В.В., Скопичев В.Г. и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2011. - № 3.-С.3-6.

**ХАРАКТЕР ГОЛОВНОЙ БОЛИ
У БОЛЬНЫХ С АНОМАЛИЕЙ КИММЕРЛЕ,
КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ**

Ключева Е.Г., Комяхов А.В.

**THE NATURE OF THE HEADACHE PATIENTS WITH ANOMALY
KIMMERLE, COMPLEX THERAPY**

E.G. Klocheva, A.V. Komyakhov

Резюме. Обследовано 150 пациентов с аномалией Киммерле, в возрасте от 16–60 лет, средний возраст $33,1 \pm 1,4$ лет, женщин – 83 (55,3%) и мужчин – 67 (44,7%). Основной жалобой явилась головная боль, преимущественно сосудистого характера. Больным проводили комплексное лечение с использованием нестероидных противовоспалительных средств, вазоактивных препаратов и венотоников; применяли остеопатические методы. Использование комплексной терапии способствовало достоверному снижению интенсивности и купированию головной боли.

Ключевые слова: аномалия Киммерле, головная боль, МР ангиография, МР венография, комплексная терапия: вазоактивные и флеботропные препараты, остеопатические методики.

Abstract. We examined 150 patients with Kimmerle anomaly, at the age of 16-60 years, mean age $33,1 \pm 1,4$ years, women - 83 (55.3%) and men - 67 (44.7%). The main complaint was headache, predominantly vascular nature. Patients underwent combined treatment with non-steroidal anti-inflammatory agents, vasoactive and phlebotropic drug; used osteopathic techniques. The use of combined therapy contributed to a significant decrease in the intensity and cupping headache.

Key words: anomaly Kimmerle, headache, MR angiography, MR venography, complex therapy: vasoactive and phlebotropic drug, osteopathic techniques.

Введение. Аномалию Киммерле (АК) относят к аномалиям краниовертебральной области (КВО), характеризуется изменениями в области задней дуги атланта, оксификацией кривой атлантозатылочной связки, проходящей над позвоночной бороздой С1, при этом образуется костная перемычка, превращающая борозду позвоночной артерии в сводчатое отверстие. Аномалии КВО достаточно разнообразны, что определяет неоднородность клинических проявлений, а как следствие, крайнюю сложность выделения специфических клинических синдромов. Разнообразие клинических проявлений, отсутствие специфических неврологических синдромов, некоторые трудности выявления этих аномалий, сложность анализа рентгенограмм обуславливают и актуальность поиска оптимального пути ранней диагностики данной патологии [2].

Клиническое значение АК связано с большой подвижностью в атлантоаксиальном сегменте и анатомо-физиологическим взаимоотношением с позвоночными артериями (ПА). При наличии аномального костного мостика над артерией создаются условия для ограничения подвижности ПА, особенно при экстензии головы. При указанных условиях возможно развитие полной клинической картины синдрома позвоночной артерии с симптомами, обусловленными вегетативно-ирритативными периваскулярными

симпатическими и ишемическими механизмами, вследствие меньшего поступления артериальной крови в артериальный круг большого мозга (АКБМ) и развития дефицита кровоснабжения головного мозга [4,6,7].

Возможность применения методов мануальной терапии в лечении больных с АК остается дискуссионным вопросом. При наличии показаний к проведению мануальной терапии на шейном отделе позвоночника не следует расценивать АК как противопоказание [1]. Однако, проведенный анализ причин появления осложнений ударных приемов мануальной терапии на шейном отделе позвоночника говорит об обратном, поскольку у 81% пациентов была выявлена АК [5].

Цель исследования. Совершенствование методов лечения головной боли у больных с аномалией Киммерле.

Материалы и методы. Обследовано 150 пациентов с АК, в возрасте от 16–60 лет, средний возраст $33,1 \pm 1,4$ года. Среди обследованных с АК отмечено незначительное преобладание лиц женского пола – 83(55,3%), мужчин – 67 (44,7%).

Контрольную группу составили 30 человек: 16 лиц женского и 14 мужского пола, у которых отсутствовали жалобы, не выявлено неврологической патологии, патологических изменений черепа и шейного отдела позвоночника; средний возраст - $32,6 \pm 1,7$ года.

Из исследования исключались пациенты с отягощенным неврологическим анамнезом (черепно-мозговые травмы, нейроинфекции), с признаками выраженного церебрального атеросклероза, гипертонической болезни, тяжелыми соматическими, онкологическими заболеваниями, интоксикацией.

Пациентам проводилось комплексное обследование, включающее инструментальные методы исследования: лучевая диагностика шейного отдела позвоночника и черепа, лучевая и ультразвуковая диагностика экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга.

На каждого обследуемого заполнялась специальная учетная карта. Клинико-неврологическое обследование проводилось согласно стандартному неврологическому осмотру, оценка интенсивности головной боли производилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Результаты ВАШ соотносили с методом оптимальных вербальных определений. По данной методике больному предлагаются определения боли: «легкая», «умеренная», «терпимая», «сильная», «нестерпимая»; пациент должен выбрать и отметить вербальное определение.

Все больные были осмотрены терапевтом (электрокардиограмма) и офтальмологом.

Больным проводилось остеопатическое обследование включающее оценку функционирования кранио-сакральной системы. Пациентам, в том числе лицам контрольной группы для изучения взаимоотношений костных структур на уровне краниовертебрального перехода производилось поэтапное рентгенографическое исследование: рентгенография черепа и шейного отдела позвоночника в двух стандартных проекциях, прицельное исследование КВО; при необходимости - компьютерная томография КВО с функциональными пробами [3].

Диагноз во всех случаях верифицирован с помощью рентгенографии шейного отдела позвоночника.

Всем пациентам проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на томографе «Signa EXCITE HD» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла, по стандартным методикам в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях.

Бесконтрастная магнитно-резонансная ангиография (МРА) на томографе «Signa EXCITE HD» с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла, в последовательности 3D TOF

(время-пролетная ангиография) выполнена 98 пациентам с АК, 24 из них в сочетании с ультразвуковой транскраниальной доплерографией (ТКДГ).

Пациентам с АК (87) выполнена магнитно-резонансная венография (МРВ) полости черепа на томографе «Signa EXCITE HD» с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла, программа – 2D TOF SPGR с последующей ротацией и MIP реформацией.

Результаты и их обсуждение. У всех пациентов с АК отмечена головная боль, причем у 146 (97,3%) больных цефалгия явилась основной жалобой при обращении к врачу. Анализ характера головной боли свидетельствовал о наличии у них различных типов цефалгии: хронической головной боли напряжения, сосудистой, цервикогенной. Жалобы на головную, сжимающего, стягивающего, сдавливающего характера, как правило, без четкой локализации, умеренной интенсивности (головная боль напряжения) предъявляли 11 (7,3%) пациентов. Усиление боли данные пациенты связывали с монотонной статической нагрузкой (работа с документами и за компьютером).

Головная боль распирающего, тупого характера, возникающая ночью или после просыпания, сопровождающаяся чувством тяжести, давления в затылочной области, болезненностью при движении глазных яблок (сосудистая головная боль с преобладанием венозного компонента) отмечена у 7 (4,7%) больных.

Реже отмечалась цервикогенная головная боль, у 4 (2,7%) обследованных, с локализацией в шейно-затылочной области чаще с одной стороны, нередко распространяющаяся на височно-глазничную область. Кроме того, у них определяли ограничение движений в шейном отделе позвоночника, чувство скованности в мышцах шеи. Боль, как правило, провоцировалась механическими факторами, предшествовали эпизоды перенапряжения: сон в неудобной позе, длительная физическая нагрузка, связанная с наклоном или пере разгибанием головы, нефизиологические нагрузки; у 2 (1,3%) пациентов головная боль могла возникать и без видимой причины.

Анализ характера головной боли у пациентов с АК позволил считать, что у большинства (128 (85,3%)) была цефалгия смешанного характера, включающая вышеперечисленные признаки, с преобладанием одного из указанных типов головной боли.

Появление головной боли после сна, а также ее усиление при физической нагрузке и кашле отмечали 92 (63%) пациента с АК. Метеозависимость цефалгий зарегистрирована в 55,3% наблюдений. У 112 (74,7%) опрошенных головная боль присутствовала ежедневно.

Головная боль чаще не купировалась анальгетиками, либо эффект носил кратковременный характер.

Интенсивность головной боли по ВАШ у больных с АК составила $5,4 \pm 0,14$ балла и была расценена как умеренная.

Для изучения зависимости интенсивности головной боли от локализации АК и возраста пациентов, больные были разделены на две группы в зависимости от анатомической характеристики аномалии: 1-ю группу составили больные с односторонней АК (75 человек), 2-ю – с двухсторонней (75 человек). Кроме того, каждая из групп была разделена на 3 возрастные подгруппы: первую подгруппу составили лица в возрасте 16–29 лет, вторую – 30–45 лет, третью – 46–60 лет. По результатам исследования выявлено, что у молодых пациентов интенсивность головной боли в 1-й и 2-й подгруппах значимо не различалась: $4,52 \pm 0,35$ балла – в 1-й против $4,63 \pm 0,34$ балла – во 2-й; однако нарастание интенсивности головной боли с возрастом наиболее выражено у пациентов с двухсторонней АК. Коэффициент корреляции интенсивности головной боли с возрастом у пациентов с односторонней и двусторонней АК составил соответственно 0,82 и 0,88, что свидетельствовало

о высокой степени зависимости показателей. У пациентов среднего возраста с двусторонней АК интенсивность головной боли была достоверно выше. В группе больных старшего возраста интенсивность цефалгии также выше при двусторонней АК.

Проведен анализ факторов, которые, по мнению пациентов с АК, были причиной манифестации головной боли. Наиболее часто больные связывали возникновение головной боли с перенесенными инфекциями – 43 (28,6%) и легкой черепно-мозговой травмой – 42 (28,0%) пациентов. Реже появление цефалгии пациенты отмечали после физического перенапряжения – 33 (22,0%) и психоэмоционального стресса – 27 (18,0%). Затруднились назвать причину появления головной боли 5 (3,4%) пациентов.

Немаловажное значение имеет возрастной период манифестации головной боли. Большинство пациентов 109 (72,7%) отмечали первое проявление систематической головной боли возрасте 30-45 лет. Манифестацию головной боли в молодом возрасте (до 30 лет) отмечали 36 (24,0%) больных. Точно определить период возникновения головной боли затруднились 5 (3,4%) опрошенных, однако они утверждали, что выраженную интенсивность боль приобрела после 45 лет. Кроме головной боли, 62 (41,3%) больных с АК предъявляли жалобы на боль, локализованную в области шеи, у них определялось напряжение задней мышечной группы, чаще ассиметрично. При пальпации у 38 (25,3%) пациентов отмечена умеренная болезненность верхне-шейных паравerteбральных точек и в области скальпа.

Больные так же предъявляли жалобы на общую слабость; умеренное головокружение несистемного характера, сопровождавшегося тошнотой; утомляемость; нарушение сна.

У большинства пациентов в неврологическом статусе определялась мозжечково-вестибулярная и пирамидная недостаточность.

Таким образом, основными жалобами у пациентов с АК являлись цефалгия смешанного характера, головокружение, боль в области шеи.

При остеопатическом обследовании у пациентов определялись признаки соматической дисфункции на уровне краниовертебрального перехода в позвоночных двигательных сегментах C0–C1, C1–C2, C2–C3. Отмечали ассиметричные дисфункции, со стойким блокированием движений в верхне-шейных сегментах.

При рентгенологическом обследовании у пациентов с АК регистрировали различные варианты расположения заднего мостика атланта. Одно- и двустороннее расположение мостика определялось в равной степени, говоря о стороне локализации, справа примерно в 3 раза чаще, чем слева. Анализ данных, характеризующих варианты строения костного канала у больных с АК, позволил констатировать высокую частоту встречаемости замкнутого костного канала – у 107 (71,3%) пациентов; незамкнутого – у 43 (28,7%) больных.

Необходимо отметить, что у 61 (40,7%) больного на рентгенограммах шейного отдела позвоночника выявлены начальные признаки дегенеративно-дистрофических изменений. Кроме того, выявлены сочетания с другими аномалиями строения шейного отдела позвоночника: у 32 (21,3%) – большие поперечные отростки, у 8 (5,3%) – шейные ребра, у 3 (2%) пациентов – сочетание этих признаков.

По данным МРА у большинства обследованных были отмечены изменения строения АКБМ, относящиеся к одному из трех возможных вариантов: разомкнутый вариант круга – переднего или заднего полукольца; варианты нетипичного начала мозговых артерий; варианты с ассиметричным диаметром сосудов правого и левого частей круга.

Анализ результатов МРВ свидетельствовал о наличии структурных признаков нарушения венозного кровообращения головного мозга у 84 (96,5%) больных, только у 3 (3,5%) пациентов из 87 обследованных не отмечены признаки нарушения венозного оттока.

Наиболее часто у больных с АК определялась асимметрия венозных синусов задней черепной ямки (ЗЧЯ), которая сочеталась с ипсилатеральной асимметрией внутренних яремных вен, формированием дополнительных анастомозов с венами мягких тканей шеи, расширением и извитостью вен подзатылочного сплетения, реже варикозным расширением затылочной вены. Данные оценки артериальной и венозной гемодинамики при ТКДГ согласовывались с результатами МРА и МРВ.

Больным проводилась комплексное лечение, в зависимости от преобладающего типа головной боли. При выборе терапии в первую очередь учитывали патогенетические основы возникновения краниалгии, что позволило наиболее точно определить тактику лечения больных с АК.

Всем пациентам для купирования головной боли в качестве базовой терапии использовали цеλεкоксиб.

Исходя из полученных результатов МРА и МРВ, свидетельствующих об особенностях строения АКБМ и магистральных артерий головы, о нарушении интракраниального венозного оттока, обосновано назначение вазоактивных препаратов, улучшающих микроциркуляцию и вентоников, назначали сухой стандартизованный экстракт гинкго билоба, диосмин и экстракт красных листьев винограда (при варикозной болезни сосудов).

При наличии головокружения применяли препарат гистамина – бетастин.

Для дифференцированного лечения цефалгии больные были разделены на группы в зависимости от характера головной боли.

1-я группа включала 57 пациентов в возрасте от 16 до 52 лет, средний возраст $31,8 \pm 1,1$ лет, 26 мужчин, 31 женщина с преимущественным преобладанием головной боли сосудистого характера. Больные получали базовую терапию.

2-я группа – 24 больных в возрасте от 17 до 46 лет, средний возраст $30,9 \pm 1,6$ лет, 11 мужчин, 13 женщин, с превалированием цервикогенного типа головной боли. Наряду с базовой терапией пациентам назначали миорелаксант центрального действия – толперизон.

3-я группа – 34 пациента в возрасте от 18 до 49 лет, средний возраст $35,4 \pm 1,5$ лет, 18 мужчин, 16 женщин, с преобладанием головной боли напряжения. Пациенты получали базовую терапию, миорелаксант центрального действия – толперизон, кроме того, в комплекс терапии включали немедикаментозные методы лечения – курсы остеопатической терапии с применением мягких техник. Остеопатическая терапия была направлена на коррекцию биомеханических нарушений на уровне верхнешейного отдела позвоночника и краниовертебрального перехода. Спинальные нервы С1–С3 непосредственно входят в состав тригемино-цервикального комплекса, следовательно, данный метод лечения имеет патогенетическое обоснование. Важной составляющей остеопатического лечения является улучшение венозного и лимфатического оттока, что обеспечивается применением комплекса кранио-сакральной терапии.

Больные, у которых наряду с жалобами на головную боль выявлены признаки дисциркуляторных расстройств по клиническим и нейровизуализационным данным (МРТ головного мозга) были определены в 4-ю группу: 35 человек, 12 мужчин, 23 женщины в возрасте от 36 до 60 лет, средний возраст $47,4 \pm 1,2$ лет. Пациенты получали базовую терапию, также было обосновано применение комбинированных нейрометаболических средств – цитофлавина.

Для анализа эффективности проводимой терапии в первой, второй и третьей группах применяли ВАШ. Использование ВАШ обусловлено тем, что общее самочувствие

больных в этих группах в наибольшей степени зависело от наличия/отсутствия головной боли, а также ее интенсивности.

У больных 4-й группы жалобы имели разнонаправленный характер. Помимо головной боли, у них наблюдалась слабость и как следствие снижение общей активности и работоспособности, пациенты жаловались на нарушение сна. Для определения влияния боли на различные аспекты жизни использовался Краткий опросник боли с оценкой показателей: общая активность, ходьба, нормальная работа, отношения с другими людьми, настроение, сон и наслаждение жизнью. Оценка каждого из перечисленных компонентов проводилась в диапазоне от 0 до 10 баллов. Оценка ходьбы в нашем исследовании не учитывалась, поскольку грубых нарушений у пациентов с АК не отмечалось, соответственно, динамика отсутствовала.

В результате проведенного лечения у больных во всех группах отмечена положительная динамика клинических проявлений. В первых трех группах все больные отмечали исчезновение регулярной головной боли. В первой группе обследования до лечения интенсивность головной боли составляла $4,81 \pm 0,14$ балла, после лечения – $2,97 \pm 0,16$ балла, у 34 (59,6%) пациентов отмечено снижение интенсивности головной боли, у 23 (40,4%) – исчезновение цефалгий. Во второй группе интенсивность головной боли до лечения была $6,21 \pm 0,25$ балла, после лечения – $3,22 \pm 0,21$ балла, у 13 (54,2%) больных отмечено исчезновение цефалгии и у 11 (45,8%) – снижение ее интенсивности. В 3-й группе наблюдалась наиболее выраженная положительная динамика клинических проявлений: интенсивность головной боли до лечения составляла $5,37 \pm 0,20$ балла, против $1,33 \pm 0,20$ балла после лечения, краниалгия у 23 (67,6%) пациентов была купирована, у остальных 11 (32,4%) определялось снижение ее интенсивности. Наибольшая эффективность терапии в 3-й группе была обусловлена включением в комплекс терапии остеопатических методик.

В 4-й группе все пациенты на фоне проводимой терапии отмечали уменьшение интенсивности головной боли. Кроме того, у них регистрировалась положительная динамика по всем основным клиническим симптомам: больные отмечали повышение работоспособности, снижение утомляемости, восстановление сна.

В дальнейшем после лечения всем пациентам с АК рекомендовали профилактические нефармакологические лечебно-профилактические мероприятия с использованием физических факторов (транскраниальная электростимуляция, магнитотерапия), лечебная физкультура, остеопатическое лечение.

Таким образом, наличие жалобы на головную боль у пациентов с аномалией Киммерле обуславливает необходимость всестороннего обследования с использованием современных инструментальных методов исследования, что обеспечит дифференцированный подход при выборе тактики лечения.

В комплекс терапии у пациентов с аномалией Киммерле наряду с использованием нестероидных противовоспалительных средств необходимо назначение вазоактивных препаратов и веноotonиков. Пациентам с аномалией Киммерле зрелого возраста в комплексной терапии обосновано назначение профилактических курсов нейрометаболических препаратов. При сочетании головной боли с признаками мышечно-тонического синдрома в комплексной терапии рекомендуется проведение курсов остеопатического лечения с применением мягких техник.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баахтадзе М.А. Головокружение как симптом вертебрально-базиллярной недостаточности при ротационной окклюзии позвоночной артерии// М.А. Баахтадзе // Мануальная терапия. – Обнинск, 2001. – № 2. – С. 14–18.
2. Богородинский Д.К. Краниовертебральная патология / Д.К. Богородинский, А.А. Скоромец. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 205–231.
3. Жулёв Н.М. Диагностика краниовертебральных дисплазий : учебное пособие / Н.М. Жулёв, Л.А. Полякова, Т.Н. Трофимова. – СПб.: СПбМАПО, 2001. – 18 с.
4. Лачкециани А.Н. Дисциркуляторные нарушения в вертебрально-базиллярной системе при наличии аномалии Киммерле / А.Н. Лачкециани, Л.С. Курдюкова-Ахведиани // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1990. – № 1. – С. 23–26.
5. Скоромец А.А. Осложнения мануальной терапии у больных со спондилогенными неврологическими синдромами / А.А. Скоромец, Е.Р. Баранцевич, Т.А. Скоромец // Мануальная медицина. – 1991. – № 1. – С. 24–30.
6. Restivo S. Kimmerle's anomaly and vertebrobasilar insufficiency / S. Restivo, G. Mercadante, G. Zerillo // Rev. LaryngolOtolRhinol (Bord). – 1985. – Vol. 106. – P. 191-193.
7. Split W. Nature of headaches in Kimmerle anomaly // NeurolNeurochir Pol. – 2004. – Vol. 38, № 5. – P. 389–394.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ. (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Лалаян Т.В., Лобзин С.В., Дуганов П.М., Семенова Л.А., Бадзгардзе Л.Ю.

PAIN SYNDROME.

T.V. Lalayan, S.V.Lobzin, P.M. Duganov, L.A. Semenova, L.Y. Badzgaradze.

В обзоре представлены современные теории болевого синдрома. Нервная система представляет из себя нейронную информационную сеть и ее функция – получение, переработка и выдача информационных кодов. В этом аспекте боль представляет информационный код, такой же, как коды изображения, звука, тепла и т.д.

Ключевые слова: болевой синдром, боль, нейропатическая боль, ноцицептивная боль.

Current theories of pain syndrome are presented in this review. Nervous system is a neuronc informational reticulum and its function is to receive, to transform, to initialize the information codes. A pain is an information code the same as image, sound, heat code and etc.

Key words: pain syndrome, pain, neuropathic pain, nociceptive pain.

Наиболее приемлемым для клиницистов является определение боли, предложенное Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) в 1994 г.: «Боль - неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [1]. В дальнейшем предлагалось большое количество вариантов определения боли. Нами дано следующее определение: «Боль - мультисистемная реакция организма, про-

текающая в рамках физиологических (защитный рефлекс) или патофизиологических (один из синдромов какого-либо заболевания) процессов и направленная на восстановление гомеостаза или реализацию патологической доминанты».

В настоящее время в мировой литературе преобладает точка зрения о целесообразности деления боли на ноцицептивную и невропатическую [2]. Ноцицептивная боль вызвана активацией ноцицепторов при тканевом повреждении, соответствует степени тканевой деструкции и длительности заживления. Невропатическая боль (НБ) – это боль, вызванная повреждением периферической или центральной нервной системы (или обеих), сопровождающаяся нарушениями чувствительности. К НБ относятся все болевые синдромы, развивающиеся при заболеваниях и травмах нервной системы [3].

Боль представляет собой особого рода неприятное ощущение, реализующееся специальной системой болевой чувствительности и эмоциональными структурами головного мозга. Она сигнализирует о воздействиях, вызывающих повреждение мозговой ткани или об уже существующих повреждениях, возникших вследствие действия внешних повреждающих факторов или развития патологических процессов в тканях. Восприятие и передачу болевого сигнала осуществляют ноцицептивные системы. Болевые сигналы вызывают адаптивный ответ – реакцию, направленную на устранение ноцицептивного (болевого) воздействия либо самой боли, поэтому в нормальных условиях боль играет роль важнейшего физиологического механизма защиты. Люди, не воспринимающие болевой чувствительности вследствие врожденной или приобретенной патологии нервной системы, не замечают повреждений, что может привести к тяжелым последствиям.

Помимо описанной выше физиологической боли, существует патологическая боль. Главным биологическим критерием, отличающим патологическую боль от физиологической, является ее дезадаптивное и патогенное действие для организма. Непреодолимая, тяжелая, хроническая патологическая боль вызывает психические и эмоциональные расстройства и дезинтеграцию деятельности центральной нервной системы, нередко она приводит к суицидальным попыткам. Патологическая боль обуславливает развитие структурно – функциональных изменений и повреждение во внутренних органах, в сердечно – сосудистой системе. Нарастающая по интенсивности патологическая хроническая боль влечет за собой после первоначального подъема падение содержания катехоламинов в надпочечниках и сердце, истощение симпатoadреналовой системы, значительное ослабление сократительной функции миокарда вплоть до дилатационного паралича сердца. Хроническая патологическая боль вызывает дистрофические изменения тканей, нарушения вегетативных функций и деятельности эндокринной системы, вторичный иммунный дефицит. Во многих случаях патологическая боль принимает значение подлинной болезни. Кроме указанных биологических различий, патологическая боль отличается от физиологической особенностями своего проявления и механизмами своего осуществления. Патологическая боль может возникать как при патологии внутренних органов, так и при патологии самой нервной системы. На первом Международном конгрессе по боли J. J. Bonica (Флоренция, 1975г.) отметил, что выяснение природы и механизмов патологической боли представляет собой специальную задачу, для решения которой недостаточно использовать физиологические подходы.

Проявления патологической боли

Патологическая боль проявляется в виде ряда характерных признаков и феноменов, которых нет при физиологической боли. К признакам патологической боли относятся:

1. Каузалгия (интенсивная, жгучая, непереносимая боль); гиперпатия (сохранение сильной боли после прекращения провоцирующей стимуляции);
2. Гипералгезия (сильная боль при легком ноцицептивном раздражении зоны повреждения);
3. Аллодиния (провокация боли при действии неболевых раздражений – прикосновение и др.);
4. Расширение и появление новых рецепторных зон, стимуляция которых вызывает приступы боли;
5. Отраженные боли;
6. Возникновение при болевых синдромах приступов боли в результате действия неконтактных раздражителей (например, сильный звук);
7. Постоянная непреходящая боль, независимая от стимуляции;
8. Спонтанные приступы боли без провокации;
9. Нарастание интенсивности боли во время спровоцированного или спонтанного приступа.

Примечательны также особенности протекания приступов боли: нередко взрывное начало и почти мгновенное достижение максимума, либо медленное нарастание интенсивности. Специальный интерес представляет *anaesthesia dolorosa* – ощущение боли в зонах, лишенных болевой чувствительности и фантомно-болевой синдром – ощущение боли в несуществующей конечности после ее ампутации, а также после обширной деафферентации, при отрыве корешков плечевого сплетения и при перерыве спинного мозга. Тяжелая боль может сохраняться после заживления тканей и удаления или блокады периферических эктопических очагов боли (например, после удаления невромы культы).

Источники патологической боли

Периферическими источниками раздражений, вызывающих патологически усиленную боль, могут быть тканевые болевые нервные окончания (ноцицепторы) при повышении их возбудимости и значительной активации. Такие условия возникают при воспалительных процессах в тканях, действии продуктов распада тканей. Под влиянием биологически активных веществ, продуцирующихся при патологических тканевых процессах, значительно повышается возбудимость ноцицепторов. Последние приобретают способность реагировать на различные раздражения, даже на те, которые не вызывают боли в нормальных условиях, и находиться в активном состоянии после прекращения прямого воздействия (явление сенситизации нейронов).

Источниками интенсивной и длительной ноцицептивной (болевой) стимуляции с периферии являются также хронически повреждаемые нервы (например, при сдавливании рубцом, разросшейся костной тканью и т.д.), регенерирующие афферентные нервы, дегенерированные волокна и др. При повреждении нервы становятся весьма чувствительными к различным воздействиям, даже к тем, на которые они не реагируют в нормальных условиях (например, к ионам калия и адреналину). Поврежденные участки нервов приобретают свойства эктопических очагов ноцицептивной стимуляции. Особую роль подобного источника играет неврома – образование из хаотически разросшихся чувствительных нервных волокон, которое возникает при неупорядоченной регенерации нерва. Неврома очень чувствительна к различным механическим, тем-

пературным и химическим и эндогенным (например, катехоламинам) воздействиям. Поэтому приступы боли при невромах, а также при повреждении нервов могут быть спровоцированы самыми разными факторами и изменением состояния организма (например, эмоциональный стресс). В активации указанных структур важную роль играют альфа – адренорецепторы. Боли, связанные с повреждением нервов, обозначают как нейропатические.

Центральными источниками патологически усиленной боли являются образования центральной нервной системы, которые входят в систему болевой чувствительности или модулируют ее деятельность. Так, агрегаты гиперактивных ноцицептивных нейронов, образующие ГПУВ в дорсальных рогах спинного мозга, служат источниками интенсивной импульсации, вовлекающей в процесс систему болевой чувствительности и вызывающей боль. Подобного рода боли центрального происхождения возникают и при изменениях и в других образованиях системы проведения болевой чувствительности, например, в ретикулярной формации ствола головного мозга, в таламических ядрах и др.

Современные теории боли

1. Нейрональные и нейрохимические механизмы.

К нейрофизиологическим феноменам относятся особенности, возникающих при стимуляции С-волокон: временная и пространственная суммация возбуждения, нарастающая потенция (феномен «взвинчивания» – wind-up), длительная потенция (long-term potentiation), длительное центральное облегчение (prolonged central facilitation), устойчивая деполяризация нейронов, центральная сенситизация. Однако эти механизмы не позволяют в достаточной степени судить о качественных и временных характеристиках патологической боли, ее постоянстве, хроническом течении, сохранении в условиях деафферентации и др. реакции нейронов на классические нейромедиаторы кратковременны. Поэтому для объяснения длительной активности отдельного нейрона привлекают различные нейрохимические механизмы. Усиливать эффекты нейромедиаторов и увеличивать их продолжительность в виде активации нейронов могут нейропептиды (субстанция Р, нейрокинин А, соматостатин, холецистокинин, пептид относящийся к гену кальцитонина – CGRP, галанин и др.), выделяющиеся в дорсальных рогах спинного мозга при достаточно сильных ноцицептивных воздействиях и при нейропатиях, связанных с повреждением нервов. Сильная ноцицептивная стимуляция с периферии вызывает в дорсальных рогах каскад процессов, которые запускаются выделяющимися возбуждающими аминокислотами и пептидами (в частности, глутаминовая кислота, субстанция Р). дальнейшая цепь событий включает в себя деполяризацию нейронов, активацию НМДА – рецепторов, усиленный вход ионов кальция в нейрон, стимуляцию фосфолипазы С, продукцию ИФЗ и возникновение каскада метаболических процессов, связанных с вторичными мессенджерами и вовлечением в процесс генома нейрона. Одним из конечных результатов является синтез динорфина, которых вызывает активация части ноцицептивных нейронов и усиливает боль. Указанные механизмы характерны для отдельного нейрона и не позволяют изучить процессы, протекающие в пуле гиперактивных ноцицептивных нейронов.

2. Теория воротного контроля.

Согласно теории, предложенной Мельзаком и Уоллом [4], в системе афферентного входа в спинном мозге действует механизм контроля за прохождением ноцицептивной импульсации. Такой контроль осуществляется тормозными нейронами желатинозной

субстанции, которые активируются импульсацией, поступающей с периферии по толстым волокнам, и нисходящими влияниями со стороны супраспинальных отделов, в том числе коры головного мозга. Этот контроль представляет собой, образно говоря, «ворота», которые регулируют активность Т-клеток – нейронов широкого динамического диапазона, продуцирующие поток импульсации, который восходит по болевым трактам к высшим отделам системы болевой чувствительности.

Теория воротного контроля имеет важное значение для понимания механизмов регулирования потока поступающей в спинной мозг и восходящей ноцицептивной стимуляции, вызывающей физиологическую боль. Патологическая боль, рассматриваемая с позиций данной теории, возникает при недостаточности тормозных механизмов Т-клеток, которые, растормаживаясь и активируясь различными стимулами периферии и из других источников, посылают интенсивную восходящую информацию о боли в головной мозг. Однако теория воротного контроля не может объяснить многие характеристики патологической боли. Особенно хронической патологической боли: ее длительность, постоянство, возможность спонтанного возникновения приступов. Не может объяснить механизмы болевых синдромов центрального происхождения. После того как другие авторы дополнили первоначальную схему воротного контроля возбуждающими нейронами и в этом варианте речь шла уже не столько об ограниченном контроле, сколько о модуляции ноцицептивного потока в периферии и о возможности не только его торможения, но и усиления. Это дополнение существенно изменяет представление о воротном контроле и приближает его к теории генераторных механизмов.

3. Нейроматриксная теория боли.

Одним из последних важных шагов в понимании механизмов формирования боли является нейроматриксная теория, которую сформулировал R. Melzak [5]. В соответствии с этой теорией, филогенетически и онтогенетически в нейронной информационной сети формируются матрицы боли, активирование которых и вызывает боль в организме. Эта теория позволяет объяснить причины хронизации боли, при этом спонтанно может активироваться та или иная матрица болевого синдрома, что проявляется клинической картиной заболевания. Эта теория завершает движение в тенденциях понимания боли от стимула к роли нейронной сети нервной системы.

4. Теория генераторных и системных механизмов.

Эта теория опирается на базисные, нейрональные, и нейрохимические механизмы боли. Однако ее объектом являются процессы, развертывающиеся на уровне межнейрональных и системных отношений, изменения которых обуславливают возникновение болевых синдромов. Последние представляют собой клиническое выражение определенных форм патологической боли [6,7,8].

Согласно указанной теории, болевые синдромы возникают вследствие деятельности в системе болевой чувствительности новых патологических интеграций – периферических и центральных генераторов патологически усиленного возбуждения (ГПУВ), и патологической алгической (болевой) системы.

Структурно-функциональная организация ГПУВ, возникающих в системе болевой чувствительности, принципиально такая же, как и у описанных выше генераторов в других отделах центральной нервной системы. Генератор представляет собой агрегат гиперактивных нейронов, взаимодействие между которыми обуславливает его деятельность как сетевого генератора. Активность нейронов, образующих генератор, в дорсаль-

ных рогах спинного мозга характеризуется рядом особенностей, которые практически однозначны при разных способах создания генераторов и вызывания болевых синдромов (например, спинальный болевой синдром вызывается аппликацией конвульсанта на дорсальную поверхность спинного мозга, а нейропатический болевой синдром – повреждением седалищного нерва). После аппликации пенициллина возникает гиперактивность нейронов пластин IV – VI дорсальных рогов, увеличивается спонтанная, фоновая частота, возникает пачечная активность различной продолжительности и длительные тонические разряды, в реакцию вовлекается одновременно несколько нейронов. Наибольшая выраженность этих изменений по времени соответствует максимальному проявлению болевого синдрома (гипералгезия, гиперпатия, аллодиния, расширение рецепторных полей). Появление болевого синдрома при аппликации конвульсанта не зависит от импульсации с периферии: синдром появляется и в условиях деафферентации дорсальных рогов после предварительной перерезки всех нервов конечности или пояснично-крестцовых корешков.

Болевые синдромы, вызванные гиперактивацией ноцицептивных нейронов под влиянием конвульсантов, представляют собой модели центральных болей. При этом не имеет существенного значения природа конвульсанта: боли могут быть вызваны как агентами, первично нарушающими тормозные процессы (пенициллин, столбнячный токсин, стрихнин), так и агентами, вызывающими устойчивую деполяризацию нейронов (ионы калия, глутамата) [9,10,11].

На высоте клинических проявлений болевого синдрома в дорсальных рогах регистрируют усиленную фоновую активность нейронов, возрастает число активных нейронов, появляются групповые разряды и высокочастотная пачечная активность, увеличивается число импульсов в пачке и продолжительность пачек, которые могут переходить в длительные тонические разряды. Последние могут сохраняться длительное время после прекращения раздражения. Механизм образования генератора после перерезки периферического нерва сложный. Он включает в себя импульсацию с поврежденных нервных волокон, изменение обмена веществ в нейроне в связи с перерывом нервных связей и др. После ампутации конечности у больных нередко возникает болевой синдром, при этом больные испытывают боль в тех или иных зонах несуществующей конечности (фантомно-болевой синдром). Такой синдром может появиться и после перерезки с лечебной целью задних корешков или даже спинного мозга. В эксперименте модель фантомно-болевого синдрома воспроизводится созданием генератора дорсальном роге пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга на стороне ампутации задней конечности: при приступе крыса вскрикивает и набрасывается на несуществующую конечность. В естественных условиях после инсультов могут сформироваться центральные болевые синдромы, в основе которых лежат изменения в таламусе, нейроны которого могут войти во вновь образованный ноцицептивный генератор по причине их деафферентации (отсутствие связи с подчиненными тканями), вследствие чего возникает центральная сенситизация нейронов (нейронов третьего порядка – в таламусе). Образование генераторов в первичных ноцицептивных реле может происходить под влиянием ноцицептивной стимуляции с периферии. Так, различные виды перевязки седалищного нерва (несколькими лигатурами, частичная перевязка седалищного нерва) могут также вызвать болевой синдром.

Представляет интерес сопоставление деятельности ГПУВ в центральных отделах системы болевой чувствительности с активностью периферических структур, способных продуцировать интенсивную ноцицептивную стимуляцию. Такую стимуляцию

производят сенситизированные ноцицепторы, регенирирующие аксоны с концевыми колбами роста, демиелинизированные участки нервных волокон, эктопические очаги в поврежденных нервах. Более сложным периферическим образованием является неврома, возникающая из хаотически разросшихся афферентных волокон, представляющая собой источник патологически усиленной и продолжительной ноцицептивной стимуляции. Эти свойства невромы связаны с увеличением числа натриевых каналов в образующие ее нервных окончаниях и с активностью альфа – адренорецепторов (из-за чего неврома активируется эндогенным адреналином) и возможностью перекрестного возбуждения нервных волокон. Активность невромы подавляется антиконвульсантами, снижающими натриевый ток через клеточные мембраны. Группы гиперактивных нейронов спинальных ганглиев способны осуществлять возбуждающие несинаптические влияния друг на друга (перекрестное возбуждение), развивать и поддерживать кратковременную и усиленную синхронизированную активность. Эта активность зависит от влияний с поврежденных нервов, а также разросшихся в условиях патологии синаптических окончаний, обволакивающих некоторые нейроны ганглиев (установление новых контактов).

5. Патологическая алгическая система.

Возникший в афферентном входе (дорсальные рога) спинного мозга генератор сам по себе неспособен вызвать патологическую боль. Локальный генератор может обусловить регионарные изменения, облегчение флексорного рефлекса, изменение активности мотонейронов и др. Патологическая боль как страдание и как синдром возникают, если в процесс вовлекаются другие отделы болевой чувствительности, в частности, структуры головного мозга, ответственные за проявление чувства боли, ее перцепцию и эмоциональную окраску[12,13,14]. Участие названных структур в формировании патологической боли заключается не просто в их ответах на поступающие ноцицептивные (болевые) сигналы, как при физиологической боли. Тот отдел больпроводящей системы, в котором возник ГПУВ, становится гиперактивным и приобретает способность изменять функциональное состояние других отделов системы проведения болевой чувствительности. Под влиянием ГПУВ меняется функциональное состояние нейронов вышележащих уровней, повышается их возбудимость и появляется гиперактивность. Эти изменения манифестируют в виде возрастания вызванных ответов, в появлении поздних синхронизированных высокоамплитудных волн после первичного позитивно – негативного комплекса, в возникновении пароксизмальных разрядов в виде эпилептиформной активности. Такая активность регистрируется и в других отделах системы болевой чувствительности. Из первично и вторично измененных образований системы обеспечения болевой чувствительности формируется новая патологическая единица – патологическая алгическая система (ПАС). Тот отдел системы болевой чувствительности, под влиянием которого формируется патологическая алгическая система, является первичной детерминантой. ПАС служит патофизиологической основой болевого синдрома, который представляет собой клиническое проявление деятельности ПАС. Каждый болевой синдром имеет свою ПАС. Если ПАС оказывается несформированной, болевой синдром не возникает, несмотря на действие патогенного фактора. Весьма важное значение имеет вовлечение в ПАС высших отделов системы болевой чувствительности – таламуса и коры головного мозга: если они не входят в ПАС, болевой синдром поведенчески не проявляется. Такая

ситуация имеет место в том случае, если ноцицептивные нейроны в дорсальном роге недостаточно гиперактивны и не образуют агрегат, продуцирующий поток импульсов, который вызывает значительные и устойчивые изменения в супраспинальных отделах системы болевой чувствительности. В частности, при фантомно-болевым синдроме находят спонтанную гиперактивность нейронов таламуса. Удаление соматосенсорной коры задерживает возникновение болевого синдрома после перерезки седалищного нерва в эксперименте, но не предотвращает его возникновения в более поздние сроки. Удаление же фронтальной коры не только задерживает развитие, но и купирует возникновение болевого синдрома у значительного числа животных. Функциональные изменения в соматосенсорной коре при болевом синдроме, вызванном повреждением седалищного нерва, закрепляются и становятся относительно независимыми от активности вызвавшего их генератора в дорсальных рогах. При угнетении генератора новокаином могут сохраняться повышенная возбудимость нейронов соматосенсорной коры, расширенная зона вызванных ответов, а также могут появляться усиленные ответы при стимуляции верхних конечностей. Если перед ампутацией конечности существовал болевой синдром, то возникающий постампутационный фантомно-болевым синдром имеет характеристики предшествующего болевого синдрома, то есть формирование патологической алгической системы пошло «по руслу» ПАС бывшего синдрома. Вероятность такого результата снижается по мере увеличения времени между исчезновением болевого синдрома и ампутации нижней конечности. Принципиальная организация ПАС включает в себя измененные структуры и новые патологические образования на различных уровнях системы проведения болевой чувствительности. Они составляют основной «ствол» ПАС, от которого ответвления к различным отделам центральной нервной системы, вовлечение которых в патологический процесс вызывает дополнительные синдромы. К последним относятся вегетативные синдромы, изменения сердечно – сосудистой системы и в микроциркуляции, дисрегуляция внутренних органов и желез внутренней секреции. Течение болевого синдрома и характер приступов боли зависят от особенностей активации и деятельности ПАС. Значительную роль в этом процессе могут играть особенности активации генератора, с которым связана деятельность ПАС. При значительном нарушении тормозных механизмов и повышенной возбудимости нейронов генератора происходит гиперсинхронизация нейронов и генератор разряжается быстро нарастающим потоком импульсов; если этот поток вызывает столь же быструю и усиленную активацию ПАС, то приступ имеет пароксизмальный характер. Если генератор развивает свою активность медленно и так же медленно активизируется ПАС, то интенсивность боли нарастает медленно при приступе и боль имеет постоянный характер.

Внутри ПАС существуют порочные круги, которые поддерживают деятельность ПАС, существенную роль играют при этом симпатические влияния, в частности, из невротомы на спинной мозг и в обратном направлении. Также при недостаточности тормозных влияний возможна рециркуляция между спинным мозгом и стволом головного мозга. Обратные положительные связи обеспечивают стабильную многоуровневую организацию ПАС, позволяющую развивать устойчивую самоподдерживающую активность. В этом случае провоцирующие воздействия имеют триггерную роль. Активировавшись под их влиянием, ПАС сама способна самостоятельно развивать свою активность. По этой же причине приступ боли может спонтанно усиливаться вследствие возрастающей активности ПАС. Прямые и обратные положительные связи

в ПАС, будучи постоянно активными с течением времени закрепляются и упрочиваются. Этому способствует развитие вторичных генераторов. Этим объясняется неэффективность нейрохирургических операций с целью удаления первичного генератора. Показано, что новокаинизация нерва или введение новокаина в эпидуральное пространство перед его перерезкой замедляет или предотвращает развитие послеоперационного болевого синдрома вследствие блокады мощного синхронизированного потока импульсов, возникающих в момент перерезки нерва («разряд повреждения»). Указанные методы местной анестезии оказались более эффективными, чем наркоз [15,16,17].

В общем плане сейчас ясно, что нервная система представляет из себя нейронную информационную сеть, и ее функция – получение, переработка и выдача информационных кодов. В этом аспекте боль представляет информационный код, такой же, как коды изображения, звука, тепла и т.д. С позиций информационного кода определились две теории: теория специфичности и теория интенсивности.

С позиций теории специфичности боль рассматривается как самостоятельный вид деятельности специфической анализаторной системы со своим периферическим рецепторным аппаратом, проводящими путями и кортикальной зоной, трансформирующей ее афферентные сигналы в болевое ощущение. Эта сенсорная система стала называться ноцицептивной и по своей сути находится в ряду с другими анализаторными системами – зрительной, слуховой и т.д. Недостатком этой теории является то, что невозможно провести последовательно принцип специфичности и исключение необходимости информационного кодирования. Важным свойством любой сенсорной системы является ее достаточно точная локализация на периферии и точное представительство в коре. В этом смысле ноцицептивная система имеет широкое представительство и на периферии, и в коре, практически во всех анализаторах [18].

По теории интенсивности за болевое ощущение ответственны одни и те же рецепторы каждой сенсорной модальности, которые при слабых и умеренных силах своих раздражителей формируют свои специфические ощущения, а при чрезмерных – болевое ощущение.

Та и другая теория имеет своих сторонников и различные экспериментальные подтверждения. Вполне возможно, что скоро сформируется интегративная теория, которая объединит их. Отсутствие такой единой теории является одной из проблем моделирования боли.

Рассматривая эволюцию теорий боли, важно отметить основную тенденцию в понимании механизмов боли: ведущее значение в формировании болевого синдрома играет не действующий стимул, а центральная нервная система, в нейронных информационных сетях которой и формируется огромное число различных вариантов болевых синдромов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Merskey H., Bogduk N. *Classification of Chronic Pain*. // *IASP Task Force on Taxonomy, Second Edition, IASP Press, Seattle*. - 1994. - P. 209.
2. Bennett M.I., Smith B.H., Torrance N., Lee A.J. *Can pain be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians*. // *Pain*. - 2006. - 122. - P. 289-94.

3. Dworkin R.H., Backonja M., Rowbotham M.C. et al. *Advances in neuropathic pain.* // *Arch Neurol.* - 2003. - 60. - P. 1524-34. - С. 4-7.
4. Melzack R., Wall P.D. *Pain mechanisms: a new theory.* // *Science.* - 1965. - 150. - P. 9719.
5. Melzack R. *From the gate to the neuromatrix.* // *Pain.* - 1999. - 6. - P. 121 - 126.
6. Крыжановский Г.Н. *Детерминантные структуры в патологии нервной системы.* - М., 1980.
7. Крыжановский Г.Н. *Центральные механизмы патологической боли* // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* - 1999. - № 12.
8. Крыжановский Г.Н., Андрианов О.С., Бехтерева Н.П. и др. *Интегративная деятельность нервной системы в норме и патологии* // *Вест. РАМН.* - 1995. - № 8. - С. 32 - 36.
9. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А. *Нейрофизиологические механизмы боли* // В кн.: *Болевой синдром* / Под ред. В.А. Михайлова и Ю.Д. Игнатова. - Л.: Медицина, 1990. - С.7-65.
10. Turk D.C. *Customizing treatment for chronic pain patient: who, what, and why?* // *Clinical Journal of Pain.* - 1990. - Vol. 6. - P. 255-270.
11. Turk D.C, Rudy T.E. *Neglected topics in the treatment of chronic pain patients: relapse, noncompliance, and adherence enhancement.* // *Pain.* - 1991. - Vol. 44. - P. 5-28.
12. Shirado O., Doi T., Akai M. et al. *Multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of home-based exercise on patients with chronic low back pain: the Japan low back pain exercise therapy study.* // *Spine.* - 2010. - Vol. 35. - P. E811-9.
13. Miller W.R. *Motivational interviewing: Research, practice, and puzzles.* // *Addictive Behaviors.* - 1996. - 21. - P. 835-842..
14. Miller W.R., Rollnick S. *Motivational interviewing: preparing people to change addictive behavior.* // *New York: Guilford Press, 1991.*
15. Miller W.R., Benefield R.C, Tongigan J.S. *Enhancing motivation for change in problem drinking: A controlled comparison of two therapist styles.* // *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* - 1993. - Vol. 61. - P. 455-461.
16. Frank J. *Biofeedback and the placebo effect.* // *Applied psychophysiology and biofeedback* - 1982. - Vol. 7. - P. 449-460.
17. Miller W.R., Zweben A., DiClemente C.C, Rychtarik R.G. *Motivational enhancement therapy manual: a clinical research guide for therapists treating individuals with alcohol abuse and dependence (DHHS Publication No. ADM 92-1894).* // *Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1992.*
18. Loeser J.D., Turk D.C. *Multidisciplinary pain management.* // In J.D. Loeser, S.H. Buler, C.R. Chapman, D.C. Turk (Eds.). *Bonica's management of pain (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. P. 2069-2079.*

**ЛЕЧЕБНЫЕ БЛОКАДЫ
ПРИ ТУННЕЛЬНЫХ НЕВРОПАТИЯХ**
Лобзин С.В., Пустозеров В.Г., Вильяр Флорес Ф.Р.

**THERAPEUTIC NERVE BLOCKADES FOR ENTRAPMENT
NEUROPATHIES**

Lobzin S.V., Pustozеров V.G., Villar Flores F.R.

Работа посвящена лечению лечебными блокадами 54 больных с синдромом запястного канала. При использовании многокомпонентных блокад с дипроспаном получен положительный результат у 85% больных.

Summary

The work focuses on the use of therapeutic blocks to heal 54 patients with carpal tunnel syndrome. Using multi blocks of diprosпан led to positive results in 85% of patients.

Туннельные невропатии, занимают ведущее место в структуре заболеваний периферического нервного система. Наиболее распространенным и известным туннельным синдромом является синдром запястного канала, чаще наблюдается у женщин старше 55 лет. Риск заболеть синдромом запястного канала составляет около 10% за всю жизнь, 0,1-0,3% в год у взрослых. Общая распространенность синдрома составляет до 3%, немного выше среди женщин чем у мужчин (2%). Невропатия локтевого нерва - это второй наиболее распространенный туннельный синдром, чаще встречается у мужчин, чем у женщин. У мужчин меньше содержание жира в медиальном крае венечного отростка локтевой кости и сам бугорок у мужчин больше. Эта анатомические факторы могут объяснить более высокую частоту встречаемости невропатий локтевого нерва у мужчин. Перонеальная нейропатия - это третий наиболее распространенный туннельный синдром на нижних конечностях.

Для определения неврологической симптоматики применяют клинические провокационные тесты, позволяющие выявить субклиническую картину поражения в зоне иннервации конкретного нерва. К таким тестам относятся: тест Фалена (появление или ухудшение парестезии с максимально пассивным сгибанием запястья в течение одной минуты) и Симптом Тиннеля (возникновение болезненных парестезий в зоне иннервации исследуемого нерва при легком постукивание над местом прохождения нерва).

Среди инструментальных методов диагностики используют электронейромиографическое исследование, которое позволяет в числовом выражении отразить локализацию и выраженность участка демиелинизации и вторичной аксонопатии конкретного нерва. С этой целью чаще всего используется стандартная методика стимуляционной электромиографии, в типичном случае применяются для определения тяжести повреждения нерва перед тем, как выполнять процедуру. Инъекций стероидов следует избегать перед планируемым электродиагностическим исследованием, так как присутствие стероидов может изменить результаты теста. Выполнение МРТ может выявлять возможные особенности в каждом случае туннельного поражения, анатомические и физиологические предпосылки развития невропатий. МРТ исследования туннелей нервов позволяет выявить опухоли, ганглии кисты, и другие повреждения, влияющие на отдельные периферические нервы. В дальнейшем результаты МРТ исследования

можно будет применить для подтверждения диагноза компрессионной невропатии, это позволяет выбрать консервативную или хирургическую тактику лечения. В последние годы в качестве дополнительного метода инструментальной диагностики при заболеваниях периферических нервов все чаще используется сонография. Это позволяет получить сонографическое изображение нервного ствола и окружающих его анатомических структур с высоким уровнем тканевой дифференцировки.

Одним из ведущих неврологических проявлений при туннельных компрессионных невропатиях является боль. Борьба с ней предполагает наличие у врача не только клинических знаний, но и современных представлений о нейрофизиологической, нейрохимической и психофизиологической основе этого синдрома. Филогенетически острая боль рассматривается как стимулятор антистрессовой защитной реакции организма, активирующий системы поддержания гомеостатического равновесия в изменяющихся условиях внешней или внутренней среды. Тогда, как очень сильная, непереносимая и/или длительно существующая боль сама формирует очаги патологического возбуждения, углубляющие функционально-морфологические изменения в органах и костно-мышечных образованиях, первоначально явившихся источником боли в результате провоцируемого болевыми медиаторами углубления отека и появления вторичной ишемии. Такая трактовка патогенеза болевых синдромов требует дифференцированного подхода в лечении острых и хронических болей. Кроме того необходимо четко представлять места возникновения боли, которые могут быть -висцеральными, отраженными, центральными, и/или периферическими, а по локализации - глубокими или поверхностными.

Среди достижений медицинской науки последнего времени важное значение имеют новые данные о механизмах, лежащих в основе патогенеза болевых синдромов при целом ряде неврологических заболеваний, в том числе при радикулопатиях и дорсопатиях различной локализации. Периферические невропатические боли связаны с поражением периферического нерва, корешка или ганглия. Если поврежден непосредственно периферический нерв, ниже узла заднего корешка, то центральная нервная система продолжает получать афферентную импульсацию из самого периферического нерва, выше места повреждения и из эктопических источников ее генерации. В этом случае всегда возникает патологическая сенсорная афферентация с развитием периферических невропатических болей. Если нерв поврежден выше узла заднего корешка или имеется повреждение проводников болевой чувствительности на уровне спинного или головного мозга, то развивается сенсорная деафферентация, с развитием центральной (деафферентационной) невропатической боли. Невропатическая боль представлена двумя основными компонентами: спонтанной (стимулонезависимой) болью и вызванной (стимулозависимой) гипералгезией.

Лечение синдрома невропатической боли подразумевает воздействие на этиологические факторы, являющиеся причиной заболевания, сопровождающегося развитием боли и течение собственно болевого синдрома. Однако в настоящее время показано, что лечение должно быть направлено не столько на этиологические факторы, вызывающие какое-либо заболевание, сопровождающееся невропатической болью, сколько на ее патофизиологические механизмы. Лекарственные препараты для лечения невропатических болей подразделяются на 3 класса: 1) местные анестетики; 2) адъювантные анальгетики; 3) анальгетики из группы опиатов.

Для успешного проведения лечения и профилактики важно использовать комплексные подходы. Методом выбора в лечении туннельных невропатий являются

фармакологический, реабилитационный и хирургический. Шинирование является наиболее популярным методом среди консервативного лечения синдрома запястья канала. Консервативную терапию, включающую инъекции стероидов в область срединного нерва, следует пытаться проводить до хирургического лечения. Известно, что инъекции стероидов в запястный канал использовались при легких и умеренных степенях СЗК (при ЭНМГ подтверждении), так же как и для временного снятия боли в ожидании хирургического лечения. Вообще инъекции стероидов эффективны в уменьшении субъективных симптомов на 1-3 месяца по сравнению с плацебо. В то время как кратковременное облегчение симптомов после инъекции превосходит облегчение после хирургического лечения, преимущество теряется в течение года.

В практической работе, врачами различных специальностей (хирургами, травматологами, неврологами, терапевтами) издавна используется инъекционный метод введения лекарственного вещества в «большое место», как с диагностической, так и с лечебной целью. На кафедре неврологии им. акад. С.Н.Давиденкова СЗГМУ традиционно широко используют медикаментозные блокады, как форму локального медикаментозного воздействия на организм с целью снятия или уменьшения боли, а также достижения более благоприятного течения патологического процесса. В зависимости от механизма действия и ожидаемого эффекта мы подразделяем «блокады» на: лечебные (симптоматические и патогенетические, анальгезирующие и миорелаксирующие, ангиоспазмолитические и трофостимулирующие, рассасывающие и деструктивные); профилактические (предупреждение шока при травмах ожогах, десимпатизация при тромбозах); прогностические (выяснение целесообразности симпатэктомии при облитерирующем эндартериите и т.п.) и психотерапевтические. Обычно после блокады отмечается сочетание полезных эффектов.

Основу любой блокады составляет временный перерыв проводимости по чувствительным нервам и изменение условий функционирования других нервов, достигаемый подведением к ним растворов местных анестетиков. Это так называемый анальгезирующий блок. Обычно «блокады» проводятся 1-3 раза в неделю, курсом из 3-10 процедур. В зависимости от места воздействия лечебной смеси на нервные и тканевые структуры можно выделить: тканевые (воздействие на асептически воспалительно-измененные, дистрофически измененные, склеротизированные ткани), рецепторные (внутрикожные, в биологически активные точки, подкожные, внутримышечные, в ткани сухожильно-периартикулярного комплекса, внутрисвязочные, периваскулярные, в двигательные точки мышц), проводниковые (пери- и параневральные, эпи- и перидуральные), ганглионарные (интервертебрально-ганглионарные, тункусно-ганглионарные), центральные (внутривенные с воздействием лечебной смеси на лимбико-ретикулярный комплекс).

Поскольку блокады являются инвазивными манипуляциями, каждый применяющий их врач должен, во-первых, знать их диагностическую и (или) лечебную ценность, во-вторых, уметь правильно оценить их результаты, а в-третьих – предвидеть и предотвратить возможные осложнения от этих манипуляций. Следует помнить, что для выполнения любой из инвазивных процедур требуется хорошее знание анатомических особенностей пунктируемой зоны. Врач должен отчетливо представлять, какие анатомические структуры проходит он иглой в процессе выполнения процедуры. Необходимо выучить все возможные точки и направления введения иглы для достижения того или иного результата, поскольку отклонения от общепринятых правил могут не только помешать получению результата, но и принести к тяжким последствиям для пациента. Выполнение лечебной блокады, при соблюдении принципов асептики и антисептики, а также при использовании

современных одноразовых перевязочных материалов и инструментария, не требуют специально оборудованных перевязочных и операционных и могут выполняться, как в стационарах, так и в амбулаторных условиях. Подготовка больного к указанным процедурам должна включать в себя психологическую подготовку, а при «аллергическом анамнезе» назначение им седативных и антигистаминных препаратов.

Особое внимание следует уделять подбору препарата и правильной дозы в зависимости от вида анестезии или блокады, а также от возраста и общего состояния пациента. По количеству вводимых медикаментов лечебная блокада может быть однокомпонентной (новокаиновые, лидокаиновые, гидрокортизоновые и др.) и многокомпонентные (например включающие: АТФ- витамин В12,-новокаин; амбене, лидаза-гидрокортизон-новокаин; платифиллин-новокаин; трамал-новокаин и др.). В последние годы стали широко изучать механизмы действия многокомпонентных блокад. В связи со значительным увеличением арсенала медикаментов, применяемых при блокадах в сочетании с анестетиками, и разными способами их выполнения значительно расширились показания для их выполнения. Кроме блокирующего действия многокомпонентных блокад оказывают санлирующее действие, на разных уровнях патогенеза. В связи с этим сегодня целесообразнее говорить не просто о «новокаиновых блокадах», а о лечебных медикаментозных манипуляциях (ЛММ), выполняемых инъекционным или катетеризационным способом.

Новокаин (procaine). Разнонаправленное действие новокаина, при его введение в ткани, сопровождается рядом важных лечебных эффектов: уменьшением или прекращением боли, улучшением микроциркуляции в связи с нормализации проницаемости капиллярной стенки, ликвидацией сосудистого спазма, активизацией местного кровообращения, снятием отека и улучшения трофики тканей, миорелаксацией и улучшением подвижности суставов. Используем растворы 0,25%, 0,5%, 1%, 2% в ампулах или 0,25% и 0,5% по 100 мл во флаконах. (Допустимая доза новокаина при инфильтрационной анестезии до 500 мл 0,25% раствора или 150 мл 0,5% раствора). Для проводниковой анестезии применяем 1–2% растворы 2–4 мл, а при вагосимпатической блокаде 0,25%. 30–50 мл.

Лидокаина гидрохлорид. В связи с тем, что не является эфиром (как новокаин) распадается в печени, лучше переносится. Используют для блокад периферических нервов и нервных узлов. Для проводниковой анестезии применяем 2% раствор по 2–6 мл или 1% раствор 5–10 мл; для блокады плечевого или крестцового сплетения 1% по 10–20мл или 5–10 мл 2% раствора лидокаина. С осторожностью назначаем пациентам с сердечной недостаточностью, гипотензией, атриовентрикулярной блокадой, нарушениями внутрижелудочковой проводимости, выраженными нарушениями функции печени и (или) почек.

Мильгамма (VERVAG, Германия) Одна ампула содержит 100 мг витамина В₁ 100 мг витамина В₆, 1000 мкг витамина В12, 20 мг лидокаина и 40 мг бензилового спирта. Отличием инъекционной мильгаммы от других витаминных препаратов является форма выпуска (в одной ампуле содержатся витамины В₁, В₆ и В12 в сочетании с анестетиком). Решающую роль в комбинированном применении витаминов группы В играет то обстоятельство, что области применения витаминов В перекрещиваются и дополняют друг друга (обмен веществ в нервных клетках, метаболизм медиаторов, передачу возбуждения).

Из других препаратов, мы рекомендуем использование при лечебно-медикаментозных блокадах **дипростана** (бетаметазон ®) в 1 мл раствора содержит бетаметазона (в форме динатрия фосфата) 2 мг и бетаметазона (в форме дипропионата) 5 мг. Оказывает противовоспалительное, противоаллергическое действие. Показания: Артриты, эпикондилит, тендосиновит, миозит, фиброзит), люмбаго, Противопоказания: Туберкулез,

остеопороз, психозы, пептические язвы, свежие кишечные анастомозы и дивертикулы, глаукома, диабет, тромбофлебит, почечная недостаточность, синдром Кушинга, бактериальные, грибковые и вирусные инфекции. Дозы: В/м - по 1-2 мл каждые 2-4 недели. Внутриартикулярно и периартикулярно от 0,25 до 2 мл, смешиваем в шприце с 1 – 2 мл 2% раствора лидокаина.

Целью настоящей работы явилось клиническое исследование эффективности различных многокомпонентных лечебных блокад в лечении туннельных невропатий.

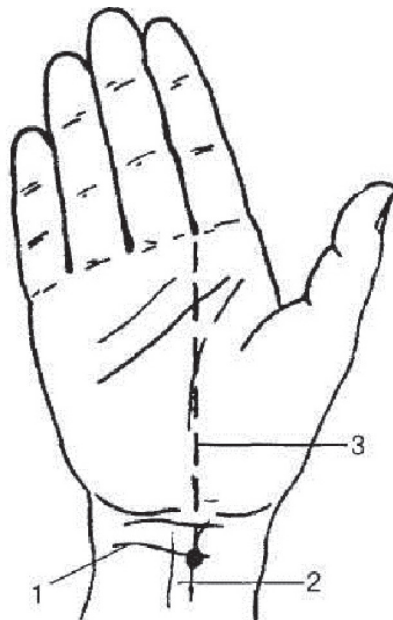
Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в СЗГМУ им. Мечникова в 2012-2013 гг. на базе кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова. В исследовании приняли участие 54 пациента с умеренным и выраженным болевым синдромом в возрасте от 25 до 70 лет, с синдромом запястного канала. Все больным проводили стимуляционную ЭНМГ, сонографию или МРТ срединных нервов. Не было установлено четкой зависимости выраженности болевого синдрома от пола, возраста и данных инструментальных исследований. Все пациенты были разделены на две равнозначные группы. В первой группе (n = 20) назначались ЛМБ в комбинации местного анестетика и мильгаммы с НПВП (кетонал 100 мг), во второй (n = 34) назначались ЛМБ в комбинации местного анестетика, мильгаммы и дипрOSPана 1 мл). (При объеме лечебной смеси менее 4 мл использовали более концентрированный раствор анестетика, например -2% раствор новокаина). Одновременно все пациенты получали стандартную комплексную терапию, включая физиотерапию, массаж, ЛФК, мануальную терапию, иглорефлексотерапию.

Интенсивность болевого синдрома оценивалось по 4-х бальной шкале вербальных оценок (ШВО) (0 баллов – боль отсутствует, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль, 4 балла – нестерпимая боль). Интенсивность боли в обеих группах до лечения была сопоставима.

При синдроме запястного канала с медианной нейропатией лечебную смесь вводили в запястный канал. Для этого кисть больного сгибали в лучезапястном суставе под углом 50-60°. Укол проводился с локтевой стороны сухожилия длинной ладонной мышцы на уровне дистальной поперечной кожной складки запястья. Игла вводилась под углом 35-40° к поверхности запястья и направлению к межпальцевому промежутку II и III пальцев (рис. 1). Глубина введения иглы определялась ощущением прокола удерживателя сгибателей. После прокола связки игла продвигалась на 5 мм. Количество вводимой смеси до 5,0 мл.

Рис. 1. Место ЛМБ при синдроме запястного канала. 1 – дистальная поперечная кожная складка запястья; 2 – сухожилие длинной ладонной мышцы; 3 – направление к межпальцевому промежутку II-III пальцев.



Результаты.

При использовании многокомпонентных блокад с дипроспаном купирование болевого синдрома было достигнуто у 85% пациентов даже при интенсивности болевого синдрома оцениваемой до лечения по шкале ВШО 3-и 4 балла, по сравнению с первой группой получавшей многокомпонентные блокады с НПВС –кетоналом, где болевой синдром был купирован лишь у 53% больных. Благодаря быстрому обезболиванию и более ранней реабилитации во 2-ой группе удалось сократить длительность стационарного лечения в среднем на 25%. Побочные эффекты у пациентов, принимавших лечебную блокирующую смесь в сочетании с дипроспаном, отмечались у 4 больных и проявлялись в основном болями в эпигастрии, тошнотой, головокружением, головной болью, расстройством сна, потливостью и зудом. Описанные явления были умеренно выражены и быстро уходили при отмене препарата или снижении дозы. В то же время, в первой группе побочные эффекты в виде болей в эпигастрии и др. наблюдались у 15% больных. Таким образом, у больных со значительными болями (3-4 балла по ВАШ) применение дипроспана в многокомпонентных лечебных смесях предпочтительнее НПВС, так как оказывает более выраженное лечебное действие с минимальным риском побочных реакций.

ТУННЕЛЬНЫЕ НЕВРОПАТИИ ЭНДОКРИННОГО ГЕНЕЗА (ГИПОТИРЕОЗ, АКРОМЕГАЛИЯ).

Никищенкова А.С., Жулёв С.Н., Гузалов П.И., Жулёв Н.М.

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Кафедра неврологии им С.Н. Давиденкова; кафедра функциональной диагностики,
кафедра физиотерапии и курортологии.*

ENTRAPMENT NEUROPATHIES OF ENDOCRINE GENESIS (HYPOTHYROIDISM, ACROMEGALY).

Nikischenkova A.S., Zhulev S.N., Guzalov P.I., Zhulev N.M.

*St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Chair of neuropathology
of S.N. Davidenkova; chair of functional diagnostics.*

Резюме. Для уточнения патогенеза у 10 больных с туннельными невропатиями (5 с гипотиреозом и 5 с акромегалией) выполнено МРТ обследование областей туннелей. Проведенное неврологическое обследование и данные электронейромиографии позволили точно определять зону исследования для МРТ. При проведении МРТ туннелей у больных с гипотиреозом были выявлены: отек 5 (100%), тендинит 2 (40%), синовии 1 (20%). При проведении МРТ туннелей у больных с акромегалией были выявлены: отек 5 (100%), тендинит 4 (80%), синовии 1 (20%). Полученные в результате МРТ данные позволили скорректировать схему лечения и увеличить ее эффективность.

Ключевые слова: туннельная невропатия, МРТ, стимуляционная электронейромиография, блок проведения, тендинит, синовит, гипотиреоз, акромегалия.

Abstract

To clarify the pathogenesis of the 10 patients with entrapment neuropathies (5 had hypothyroidism, 5 had acromegaly) performed MRI examination. Neurological examination

and data electromyography allowed precisely define the zone to perform an MRI. During the MRI studies patients with hypothyroidism were identified: edema 5 (100%), tendinitis 2 (40%), synovitis 1 (20%). Patients with acromegaly were identified: edema 5 (100%), tendinitis 4 (80%), synovitis 1 (20%). Received as a result of MRI data allowed to correct the scheme of treatment and increase its efficiency.

Key words: *entrapment neuropathy, MRI, electromyography, tendinitis, synovitis, hypothyroidism, acromegaly.*

Введение: Диагностированные у больных туннельные невропатии могут быть маской гипотиреоза [1]. При гипофункции щитовидной железы вследствие накопления муцинозной жидкости в оболочках нервов происходит набухание нервов. Туннельные невропатии развиваются вследствие ущемления периферических нервов в костно-связочных каналах и под сухожилиями мышц на фоне имеющегося отека мягких тканей [2, 3]. Так, например, гипофункция щитовидной железы может стать причиной поражения черепных нервов и приводит к гипоакузии [3].

По данным литературы наиболее распространенными причинами развития туннельных невропатий является хроническая длительная компрессия нервного ствола в области туннеля [4, 5, 6].

Наиболее распространенными местами компрессии периферических нервов рук является поражение срединного нерва в запястном канале [4, 5], а среди нервов ног – поражение общего малоберцового нерва в области головки малоберцовой кости [4, 6, 7].

Синдром запястного канала (СЗК) достаточно часто встречается у больных с акромегалией. В среднем у 20-64% пациентов имеется данный синдром [8, 9]. Сенсорные нарушения у пациентов с акромегалией связаны с обширным отеком, который вовлекает в себя срединный и локтевой нервы [10]. Кубитальный туннельный синдром (КТС) является вторым по распространенности после СЗК. КТС может вызывать выраженные боли, которые со временем без адекватной терапии вызывают серьезные функциональные нарушения в руке [11]. Также достаточно часто встречается сочетанное поражение локтевого и срединного нервов [8,9,10,11,12]. В частности Дженкинс с соавт. продемонстрировали с помощью МРТ, что невропатия срединного нерва при акромегалии в большей степени вызвана отеком периневрия, а не увеличением мягких тканей кисти [12].

Для оценки патогенетических особенностей в областях наиболее частых поражений нервов конечностей важно своевременно выявить возможное наличие анатомических предпосылок к развитию поражения нерва в туннеле. Для визуализации связок, мышц, фасций, подкожной клетчатки, принимающих участие в образовании канала и имеющих непосредственный контакт с нервным стволом выполняют магнитно-резонансную томографию (МРТ), но для исследования конечностей с достаточной визуализацией мягкотканых структур, необходимо дополнительное оснащение томографов и большое разрешение изображения. Магнитно-резонансные томографы, обеспечивающие изображение областей туннелей нервов с достаточным качеством для оценки состояния всех структур, окружающих нервный ствол на его протяжении используются лишь несколько последних лет.

Материал и методы: Нами были обследованы и пролечены 10 больных с туннельными невропатиями, 5 из которых составили группу с гипотиреозом, 5 с акромегалией. МРТ была выполнена всем больным на томографе «Signa infinity» (General Electric), мощностью в 1,5 Тесла и сверхвысокопольном томографе GE Signa HDx напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла. Электромиография выполнена на аппарате Viking Select (Nicolet Biomedical).

Обследованные больные в группе с гипотиреозом составили: синдром запястного канала – 3 человека (60%) и синдром кубитального канала – 2 человека (40%). В группе с акромегалией больные с КИН рук составили: синдром запястного канала – 4 человека (80%) и синдром кубитального канала – 1 человек (20%).

Результаты и обсуждение

При проведении МРТ туннелей у больных с гипотиреозом были выявлены: отек 5 (100%), тендинит 2 (40%), синовии 1 (20%). При проведении МРТ туннелей у больных с акромегалией были выявлены: отек 5 (100%), тендинит 4 (80%), синовии 1 (20%).

В качестве примера эффективности использования МРТ в диагностике приводим несколько случаев. Полученные при МРТ данные о туннелях позволили уточнить особенности патогенеза заболевания и скорректировать терапию. Изменения схемы лечения ускорило положительную динамику в каждом случае.

Первый случай. Больная с гипотиреозом.

Анамнез. Больная О., 35 лет, обратилась в клинику с жалобами на сильную боль в виде «прострелов» во 2 и 3 пальцах и онемение в 1 – 2 - 3 пальцах правой руки беспокоящее ее в течение 2 месяцев, и усиливающиеся при выполнении сгибаний и разгибаний правой кисти во время выполнения физической работы. Боль, и онемение вынуждали ее прекращать работу правой рукой. Отдых приводил к уменьшению симптомов в течение нескольких часов. Регулярность появления боли и онемения и увеличение силы боли послужили поводом обращения к невропатологу.

Неврологический статус. Умеренная гипестезия ладонных поверхностей 1, 2 и 3 пальцев правой руки; сила мышц, иннервируемых срединным нервом – 4 балла, слабо положительны тесты Тинеля, Фалена и манжеточный в области правого запястного канала. Гипотрофий мышц правой кисти не выявлено.

Электронейромиография.

Проведено стимуляционное исследование правого срединного нерва. Полученные данные свидетельствовали о наличии выраженного частичного блока проведения в области запястья по чувствительным и двигательным волокнам правого срединного нерва.

МРТ правой кисти. Выявлены признаки умеренно выраженного отека и утолщения волярной связки (рис. 1).

Диагноз. Компрессионно-ишемическая невропатия правого срединного нерва, синдром запястного канала.

Выявленные на МРТ утолщение волярной связки и отек явились патогенетическим фактором развития синдрома запястного канала. Выявленные изменения формировались, скорее всего, вследствие интенсивных физических нагрузок на правую руку, которые

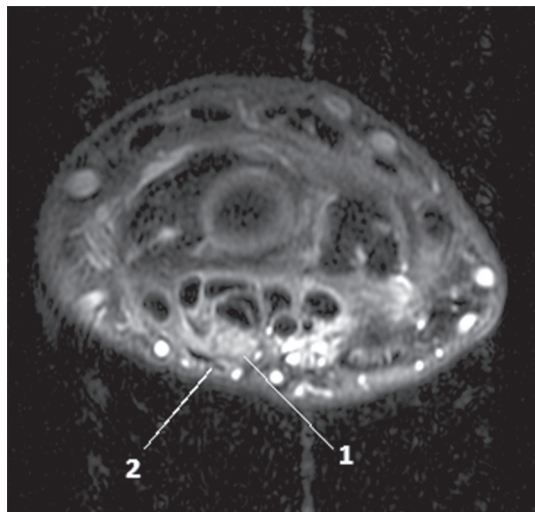


Рисунок 1.

Данные МРТ правого запястного канала:

- (1) – срединный нерв;
- (2) – отек и утолщение волярной связки.

усиливали компрессию срединного нерва в запястном канале, провоцируя возникновение симптомов «раздражения» (боль и гиперестезия) и, потом симптомов «выпадения» (гипестезия и парез). Структурные изменения в связках и других тканях, по-видимому, носят дисгормональный характер вследствие гипотиреоза.

Проведенная терапия синдрома запястного канала, построенная с учетом особенностей патогенеза, выявленных с помощью дополнительных методов исследования, в чем существенную помощь оказали данные, полученные при МРТ, включала вазоактивные, противоотечные, противовоспалительные и анальгетические средства. Использовались медикаментозные блокады кортикостероидами. Выполненный курс лечения полностью купировал болевой синдром, восстановилась чувствительность в правой кисти и сила.

Второй случай. Больная с акромегалией.

Анамнез. Больная Г., 61 год, обратилась в клинику с жалобами на дневные и ночные боли в 1, 2, 3 пальцах правой руки, утреннее онемение пальцев. Данные жалобы беспокоят в течении полугода. СТГ-продуцируемая микроаденома гипофиза (по данным МРТ от 2008 г). Акромегалия, активна стадия. Принимает синтетический аналог соматостатина. Наблюдается у эндокринолога, нейрохирурга.

Неврологический статус. Выявлена гипестезия в области иннервации срединного нерва. Сила мышц правой руки 3 балла. Тесты Тинеля и Фалена положительны. Гипотрофии мышц правой руки не выявлено.

Электронеиromиография. Проведено стимуляционное исследование правого срединного нерва. Полученные данные свидетельствовали о наличии умеренного частичного блока проведения в области запястья по чувствительным и двигательным волокнам правого срединного нерва. Нами были отмечено место блока проведения в области правого срединного нерва, определенное с помощью ЭНМГ, для прицельной оценки состояния туннеля на изображениях, полученных при МРТ.

Данные МРТ: Выявлено разрастание вокруг сухожилия сгибателей правой кисти. Краевое костное разрастание трапецевидной кости запястья. См. Рис. 2, 3.

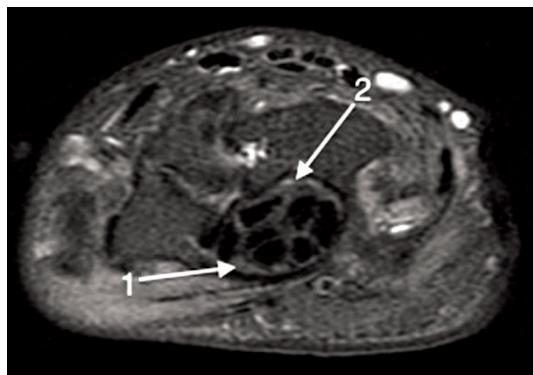


Рисунок 2.

МРТ правой кисти.

Обозначен срединный нерв (1) ткань вокруг сухожилия (2).

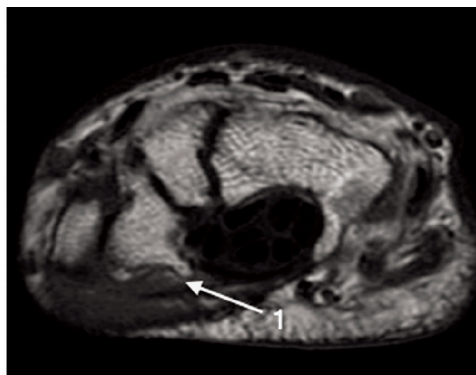


Рисунок 3.

МРТ правой кисти.

Обозначно краевое костное разрастание кости запястья - трапеции (1).

Полученные при МРТ данные о наличии разрастаний вокруг сухожилий сгибателей и краевое разрастание кости трапеции запястья, позволили уточнить патофизиологию туннельного поражения.

Диагноз. Компрессионно-ишемическая невропатия правого срединного нерва, синдром запястного канала.

Лечение. Выполнен курс блокад с кортикостероидом, курс иглорефлексотерапии (ИРТ), лазеротерапия, мильгамма, никотиновая кислота, нейромедин. Пациентка принимает синтетический аналог соматостатина. Выполненный курс лечения частично купировал болевой синдром, восстановилась чувствительность в правой кисти и сила.

Выводы

Приведенные нами клинические примеры демонстрируют большие возможности МРТ в уточнении патогенеза туннельных невропатий, что позволяет выявить особенности патогенеза в каждом случае туннельного поражения. Это анатомические и физиологические предпосылки развития блока проведения по нерву: признаки воспаления и наличие отека или уплотнение соединительнотканых элементов туннеля либо их разрастания, приводящие к уменьшению его площади. Уточнение патогенеза туннельных невропатий позволяет проводить коррекцию средств и методов лечения у больных с гипотиреозом и акромегалией, достигая при этом хороших результатов лечения в короткие сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фадеев В.В., Мельниченко Г.Л., Герасимов Г.Л. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу. //Пробл. эндокринологии. – 2001. – Т.47, №4. – С.7-13.
2. Калинин А.П., Котов С.В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях //М.: Медицина. – 2001. – С.99-126.
3. Калинин А.П., Котов С.В., Карпенко А.А. Неврологические маски гипотиреоза у взрослых. Патогенез. Клиника. Диагностика. //Клиническая медицина. – 2003. – Т.81, №10. – С.58-62.
4. Берзиньш Ю.Э., Бреманис Э.Б., Ципарсоне Р.Т. Синдром запястного канала (этиология, патогенез, клиника, лечение) //Рига. – 1982. - 144 с.
5. Герман Д.Г., Скоромец А.А., Ирецкая М.В. Туннельные невропатии. //Кишинев. - 1989. - с.208
6. Лобзин В.С., Рахимжанов А.Р., Жулёв Н.М. Туннельные компрессионно-ишемические невропатии. //Ташкент. – 1988. - 232 с.
7. Жулёв Н.М., Бадзгарадзе Ю.Д. Трункопатии компрессионного генеза. Методические рекомендации. //Ленинград. – 1991. - 29 с.
8. Podgorski M, Robinson B, Weissberger A, Stiel J, Wang S and Brooks PM. Articular manifestation of acromegaly. Australian and new Zeland Journal of Medicine 1988, 18, 28-35.
9. Baum H, Ludecke DK and Hermann HD. Carpal tunnel syndrome and acromegaly. Acta Neurochirurgica 1986, 83, 54-55.
10. Tagliafico A, Resmini E, Nizzo R, Bianchi F, Minuto F, Ferone D and Martinoli C Ultrassound measurement of median and ulnar nerve cross-sectional area in acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008, 93, 905-909.
11. Cutt S. Cubital tunnel syndrome. Postgraduate Medical Journal 2007, 83, 28-31.

12. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, Philips RR, Spillane K, Wass JA, Monson JP, Grossman AB, Besser GM and Reznick RH. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Annals of Internal Medicine* 2000, 133, 197-201.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ФИЗИОТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ДОРСАЛГИЕЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА С МИОФАСЦИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

**Сафина Г.И., Шиман А.Г., Косачев В.Д., Шоферова С.Д., Егорова Е.В.,
Жукова М.В., Богомолов В.В.**

Миофасциальный синдром является одним из наиболее частых заболеваний костно-мышечной системы. В МФС включены разные по этиологии и патогенезу болезненные мышечные образования, обусловленные дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, системными и другими заболеваниями. Распространенность МФС колеблется в широких пределах от 0,5 % до 17 % трудоспособного населения развитых стран. Постоянные мышечные боли и напряжение мышц в шейно-плечевой области приводит к ограничению трудоспособности. Наиболее часто данная патология встречается у лиц трудоспособного возраста 30-50 лет [1,8,13,20,22,26].

МФС является самостоятельным заболеванием, либо может быть проявлением остеохондроза шейно-грудного отдела позвоночника. Данный синдром чаще диагностируется при шейной локализации остеохондроза позвоночника. При диагностике МФС необходимо учитывать: характерные жалобы, результаты мануальной диагностики и инструментальных исследований [3,12,13,21,24]. Актуальной проблемой является лечение МФС шейной локализации в связи с распространенностью и сложностью механизмов патогенеза заболевания. Лекарственная терапия и применение физиотерапии в виде монофакторных воздействий в ряде случаев недостаточно эффективна. [4,7,9,15,17,25,26]. В связи с этим необходима разработка новых эффективных методик физиотерапии в лечении данной группы больных [2,5,6,10,11,14,16,18,19,23].

Цель исследования

Проведение оценки эффективности магнитного поля и амплипульсфореза мильгаммы в комплексной терапии больных дорсалгией шейного отдела позвоночника с миофасциальным синдромом.

Материалы и методы исследования

Исследование эффективности комплексного лечения с применением последовательного воздействия магнитного поля и амплипульсфореза мильгаммы осуществлено в клинике неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова и отделении физиотерапии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Изучаемый контингент больных - 80 пациентов (25 мужчин и 55 женщин) в возрасте от 26 до 65 лет с давностью заболевания от 1 мес. до 8 лет. Длительность последнего обострения была от 1 до 3 нед.

Из исследования на предварительном этапе были исключены больные, имевшие органические, наследственные и эндокринные заболевания.

В клинической картине заболевания *отмечалось чувство слабости, усталости* мышц в шейно-плечевой области и верхних конечностях, *которое усиливалось* при длительной статической нагрузке. *Кроме того, беспокоили* боль в шейно-плечевой области, *что сопровождалось ограничением* объема движений в шейном отделе позвоночника, утомляемость, нарушение сна. У 64 (80,0 %) больных *отмечалась выраженная и умеренная выраженность болевого синдрома*. Выявлялась заинтересованность двигательных, чувствительных и вегетативных структур.

Кроме указанных жалоб при диагностике МФС учитывали результаты мануальных и функциональных методов исследования. С целью диагностики и наблюдения за динамикой клинико-функциональных показателей проводили рентгенографию (РГ) шейно-грудного отдела позвоночника, транскраниальную ультразвуковую доплерографию (ТКУЗДГ), реоэнцефалографию (РЭГ).

По результатам РГ исследования у больных были выявлены: сглаженность шейного лордоза (87,5 %), полное го выпрямление (8,8 %), наличие остеофитов (72,5 %), снижение высоты межпозвонковых дисков (93,8 %), склероз замыкательных пластинок (86,3 %), спондилоартроз (76,3 %), спондилез I стадии (56,2 %), II стадии (33,8 %), III стадии (10,0 %). *При этом, у большинства больных отмечалось сочетание указанных рентгенологических признаков.*

Транскраниальная ультразвуковая доплерография осуществлялась при помощи аппарата «Спектра» («Спектрамед», СПб.) для оценки состояния церебрального кровотока. Проводилась оценка артериального и венозного кровотока (пульсационный индекс, индекс циркулярного сопротивления, систоло-диастолическое соотношение, скоростные показатели). До начала курса лечения патология доплерографических показателей отмечена в 96,3 % случаев. При этом у 46,7 % пациентов выявлялись следующие изменения доплерографических показателей: ускорение скоростных показателей, в большей степени в интракраниальных артериях, систолической и средней скорости кровотока, увеличение показателей периферического сопротивления и снижение упруго-эластических свойств сосудистой стенки во всех исследуемых бассейнах. Выявленное снижение индекса на гиперкапническую нагрузку расценивалось как тенденция к ангиоспазму. Синдром гипоперфузии отмечался у 53,3 % больных и характеризовался снижением скоростных показателей по исследованным артериям (средняя, систолическая и диастолическая скорость кровотока), а также повышением уровня периферического сопротивления и снижением эластических свойств сосудов.

При проведении реоэнцефалографического исследования использовался аппаратно-программный реографический комплекс «Мицар-РЕО» (ООО «Мицар», СПб.). У 96,3 % больных выявлялись изменения реологических показателей. У всех больных, по данным РЭГ, с рефлекторно-мышечными синдромами цервикального уровня выявлены выраженные изменения формы кривых реоэнцефалограмм. При этом у 81,8 % больных отмечались изменения максимальной артериальной компоненты; в 92,2 % случаев асимметрия кровенаполнения и изменение тонуса сосудов; у 85,7 % больных отмеча-

лись дополнительные волны, характерные при венозном застое. Следовательно, именно сочетание рефлекторно-мышечного синдрома шейной локализации с расстройствами функционального характера, которые, при длительно существующем миотоническом синдроме, вызывает развитие стойких гемодинамических дисциркуляций. Все исследования проводились до и после окончания курса лечения.

Больные были подразделены на две группы (по 40 человек в каждой), которые различались по способам проводимого лечения. Всем больным назначалась медикаментозная терапия, которая включала назначение обезболивающих и нестероидных противовоспалительных препаратов. Комплексное лечение больных предусматривало также применение физиотерапии. Больным I (основной) группы дополнительно назначалось воздействие магнитным полем и амплипульсфорез мильгаммы. Во II (контрольной) группе больные получали только лекарственную терапию.

Магнитотерапию проводили при помощи аппарата «Полюс-2М» (Россия). Методика очаговая. Использовали прямоугольный индуктор-электромагнит № 3 с прямым сердечником. Торцевую поверхность индуктора с маркировкой «N» фиксировали контактно в области триггерной зоны. Режим генерации магнитного поля непрерывный. Форма поля синусоидальная, частота 50 Гц. Магнитная индукция 25 мТл, при установке ручки «Интенсивность» в положение 4. Продолжительность воздействия 10 мин. Курс лечения состоял из 8-10 процедур, проводимых ежедневно.

Затем, без временного интервала проводили амплипульсфорез мильгаммы. Применяли аппарат «Амплипульс-8» (СПб). Использовали электроды площадью по 150 см². Активный электрод фиксировали в области шейно-грудного отдела позвоночника и присоединяли к положительному полюсу аппарата. Гидрофильную прокладку под ним смачивали раствором мильгаммы. Индифферентный электрод фиксировали в области максимальной болезненности мышц, преимущественно в лопаточной области и присоединяли к отрицательному полюсу аппарата. Использовали выпрямленный режим работы. При резко выраженном болевом синдроме применяли I и III роды работ. При умеренно выраженном болевом синдроме - III и V роды работы. Частота модуляций составляла 100-150 Гц, глубина модуляций 25-50 %. Соотношение длительности посылок импульсов 2:3 сек. По мере уменьшения выраженности болевого синдрома частоту модуляций снижали до 50-80 Гц, а глубину модуляций увеличивали до 75 %. Каждым родом работы воздействовали по 5 мин. Курс лечения состоял из 8-10 процедур, проводимых ежедневно.

Оценка эффективности комплексного лечения больных осуществлялась по изменению степени выраженности симптомов заболевания и динамике клинических и функциональных методов исследования.

Полученные результаты

В результате курсового лечения положительная динамика в виде уменьшения степени выраженности или купирования болевого синдрома, увеличения или восстановления объема движений в шейной и лопаточно-плечевой областях, ослабление мышечного напряжения выявлялось в основной группе после проведения 1-2 процедур комплексной терапии, а у пациентов контрольной группы положительная динамика отмечалась лишь к 7-9 дню лечения.

По результатам ТКУЗДГ исследования у 25,0 % больных I группы отмечалось достоверное улучшение тонико-эластических свойств в сосудах в каротидном и

вертебрально-базилярном бассейнах, нормализация - у 60,0 %. В 42,5 % случаев выявлялось увеличение скоростных показателей в исследуемых артериях, в 10,0 % без изменений. Во II (контрольной) группе улучшение тонико-эластических свойств в сосудах выявлялось в 37,5 % нормализация - у 25,5 % больных. Увеличение скоростных показателей в позвоночных артериях у 20,0 % больных. Нормализация венозных взаимоотношений регистрировалась у 35,0 % больных I группы и у 12,5 % II группы. Динамика доплерографических показателей представлена в табл. 1.

Таблица 1.

Оценка результатов ТКУЗДГ исследования у больных с МФС I и II групп после курса лечения (%)

Динамика показателей ТКУЗДГ	I группа (n=40)	II группа (n=40)
Нормализация доплерографических показателей	60,0	25,0
Улучшение доплерографических показателей	25,0	37,5
Без динамики	15,0	37,5

Сроки нормализации ТКУЗДГ показателей составили в основной группе 8-10 дней, в то время как в контрольной группе 15-17 дней.

Следует обратить внимание, что нормализация доплерографических показателей выявлялась у 60,0 % больных I группы и лишь у 30,0 % больных II группы.

По данным РЭГ в основной группе улучшение показателей в виде восстановления пульсового кровенаполнения получено преимущественно в позвоночных артериях. Выявлялось улучшение показателей максимальной артериальной компоненты, при этом отмечалось частичное восстановление венозного кровотока и стабилизация тонуса артерий в вертебрально-базилярном бассейне у 70,0 % больных. В контрольной группе показатели составили соответственно 20,0 % и 42,5 %.

Вывод

Применение амплипульсфореза миллиампы в комплексном лечении больных дорсальной шейного отдела позвоночника и миофасциальным синдромом позволяет купировать или уменьшить болевой синдром, восстановить или увеличить объем движений в лопаточно-плечевой и шейной областях, что приводит к сокращению сроков лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров М.В. *Общая неврология* / М.В. Александров, Е.Г. Клочева, В.А. Макарова. - СПб., 2009. - 232 с.
2. Гурленя А.М. *Физиотерапия в неврологии* / А.М. Гурленя, Г.Е. Багель, В.Б. Смычек. - М.: Мед. лит., 2008. - 296 с.
3. Гусев Е.И. *Неврологические симптомы, синдромы и болезни* / Е.И. Гусев, А.С. Никифоров. - М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. - 1184 с.

4. *Иваничев Г.А. Миофасциальный генерализованный болевой (фибромиалгический) синдром / Г.А. Иваничев, Н.Г. Старосельцева. - Казань - Йошкар-Ола, 2002 - 164 с.*
5. *Кириянова В.В. Применение лазерного излучения и магнитных полей при лечении неврологических заболеваний / В.В. Кириянова, Н.М. Жулёв, П.И. Гузалов, С.Н. Жулёв. - СПб, Издательский дом СПб МАПО, 2002. - 48 с.*
6. *Лобзин В.С. Физиотерапия заболеваний периферической нервной и мышечной систем / В.С. Лобзин, А.Г. Шиман, Н.М. Жулёв. - СПб., 1996. - 240 с.*
7. *Лобзин С.В. Пункции и блокады в неврологии / С.В. Лобзин. - СПб.: Гиппократ, 1999. - 128 с.*
8. *Лобзин С.В. Дискогенные пояснично-крестцовые радикулопатии: учебно-методическое пособие / С.В. Лобзин, М.А. Мкртчян. - СПб.: ВМедА, 2006. - 28 с.*
9. *Макеев В.В. Природные курортные физические факторы в комплексном лечении вегетативных расстройств у больных спондилогенным миофасциальным болевым синдромом / В.В. Макеев с соавт. // Кубанский научный медицинский вестник. - 2009. - № 8 (113). - С. 95-98.*
10. *Максимов А.В. Амплипульстерапия / А.В. Максимов // Нелекарственная медицина. - 2006. - № 2(3). - С. 11-14.*
11. *Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения: Справочник. - 4-е изд., перераб. и доп. - Г.Н. Пономаренко. - СПб., 2011. - 319 с.*
12. *Скоромец А.А. Нервные болезни / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. - М.: МЕД прессинформ, 2005. - 544 с.*
13. *Тревелл Д.Г. Миофасциальные боли / Д.Г. Тревелл, Д.Г. Симонс. - М. Медицина, 1989 - 256 с.*
14. *Улащик В.С. Лекарственный электрофорез / В.С. Улащик, Г.Н. Пономаренко. - СПб., 2010. - 288 с.*
15. *Физиотерапия и курортология / Под ред. В.М. Боголюбова. - В 3 т. - М.: Изд-во БИНОМ, 2009.*
16. *Физиотерапия: национальное руководство / Под ред. Г.Н. Пономаренко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 864 с.*
17. *Шиман А.Г. Физиотерапия заболеваний периферической нервной системы / А.Г. Шиман, Л.А. Сайкова, В.В. Кириянова. - СПб. - 2001. - 337 с.*
18. *Шиман А.Г. Низкочастотная импульсная электротерапия заболеваний периферической нервной системы: учебное пособие для врачей / А.Г. Шиман, С.В. Пирогова, Е.В. Егорова, С.Н. Ашулова, А.Б. Шишкин. - СПб: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2003. - 115 с.*
19. *Шоферова С.Д. Низкочастотная электротерапия: учебное пособие / С.Д. Шоферова. - СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова. - 2010. - 24 с.*
20. *Яхно Н.Н. Болезни нервной системы. Руководство для врачей / Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман. - М.: Медицина, 2001. - 2 Т.*
21. *Ackermann H. Akute und chronische Schmerzen: aktuelle strategien in der Schmerztherapie / H. Ackermann. - New-Isenburg, 2001 - 220 s.*
22. *Andersson H.I. Chronic pain in geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization / H.I. Andersson, G. Ejlertsson, I. Leden, C. Rosenberg // Clin. J. Pain. - 1993. - Vol. 9. - P. 174-182.*

23. Bader R. *Schmerzkompandium: Schmerzen verstehen und behandeln* / R. Bader, G. Gallaechi. - Stuttgart; New York, 2001. - 300 s.
24. Masi A. *Aspects on the epidemiology and criteria of Myofascial pain and fibromialgia* / A. Masi // *Scandinavian J. of Rheumatology*. - 1992. - Suppl. 94. - P 7-12.
25. Travell J.G. *Myofascial pain and dysfunction the trigger point manual* / J.G. Travell, D.C. Simons. - Baltimor: Williams and Wilkins, 1983. - 713 p.
26. Wheeler A.H. *Myofascial pain disorders: theory to therapy* / A.H. Wheeler. // *Drugs*. - 2004 - Vol. 64 (1). - P. 45-62.

РАЗДЕЛ V

**СОСУДИСТЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

**ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ
И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА
У БОЛЬНЫХ С ЛАКУНАРНЫМИ ИНСУЛЬТАМИ**

Голдобин В.В., Клочева Е.Г.

**THE STUDY OF CLINICAL FEATURES AND INDICATORS
OF PLATELET HEMOSTASIS IN PATIENTS
WITH LACUNAR STROKE**

V.V.Goldobin, E.G. Klocheva

Резюме. Представлены клинические данные и показатели тромбоцитарного гемостаза у пациентов с лакунарным инсультом. Установлено, что у данной категории больных наблюдается активация тромбоцитов в виде увеличения экспрессии Р-селектина в ответ на стимуляцию аденозиндифосфорной кислотой при проточной цитометрии. Методика стандартной аденозиндифосфат индуцированной агрегетометрии оказалась неинформативной для оценки активации тромбоцитов. У пациентов с нетяжелым лакунарным инсультом и благоприятным течением острого периода наблюдалось уменьшение среднего объема тромбоцитов к 10-му дню течения инсульта.

Ключевые слова: лакунарный инсульт, тромбоциты, агрегация, Р-селектин, рецепторы к фибриногену, тромбоцитарный гликопротеин 1ba

Abstract. Clinical manifestation and platelet hemostasis parameter results in patients with lacunar strokes are presented. There is platelet activation in such patients manifested by increasing of platelets expressing P-selectin on flow-cytometry after adenosindiphosphate induction in patients with lacunar stroke. Standart agregometry method was not informative for platelet activity estimation in such patients. There was significant decreasing of mean platelet volume on 10 day in patients with non-severe lacunar stroke and beneficial course of disease.

Key words: lacunar stroke, platelet, aggregation, P-selectin, fibrinogen receptors, platelet glycoprotein 1ba

Введение. Лакунарный инсульт (ЛИ) возникает вследствие патологии пенетрирующих артерий вещества мозга и является особым вариантом инфарктов мозга. ЛИ составляют до 30% ишемических инсультов [1, 5]. В остром периоде клинически ЛИ характеризуется низкой летальностью, обусловленной лишь осложнениями инсульта, а также хорошим восстановлением двигательных функций. В то же время, ЛИ является наиболее частым подтипом инсульта, приводящим к сосудистой деменции [14]. В клинических исследованиях повторные ЛИ были причиной сосудистой деменции в 36-67% случаев [7]. Наиболее значимыми факторами риска повторных и множественных ЛИ являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеротромбоз ипсилатеральных магистральных артерий головы, наличие лейкоареоза, высокий уровень гематокрита [4, 6].

В основе патогенеза некардиоэмболических ишемических инсультов лежит взаимодействие тромбоцита с эндотелиоцитами сосудистой стенки.

О роли эндотелиальной дисфункции в развитии ЛИ свидетельствует более высокий риск развития ЛИ у лиц с гомозиготностью по G алелю с.894T>G полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы в когортных исследованиях [8]. Однако медикамен-

тозная коррекция эндотелиальной дисфункции в настоящее время сводится к лечению основных заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета).

Повышение активности тромбоцитов у пациентов с острым ишемическим инсультом может быть одной из причин инсульта. возможна вторичная активация тромбоцитов при контакте с ишемизированной тканью мозга [15]. У пациентов с ЛИ вторичная активация тромбоцитов незначительна, поскольку объем очага ишемии сравнительно мал: для сенсомоторного варианта составляет 1,7 мл, для чистого двигательного инсульта 1,2 мл, варианта атактического гемипареза 0,6 мл, чистого сенсорного инсульта 0,2 мл [4].

Агрегационные свойства тромбоцита связаны с экспрессией на его поверхности гликопротеиновых рецепторов. Нормальный тромбоцит содержит на своей поверхности 50000 рецепторов к фибриногену (IIb/IIIa) и 25000 рецепторов к фактору Виллебранда (Ib) [11, 13]. Гиперэкспрессия данных рецепторов также может predispose к тромбообразованию.

Основу вторичной профилактики ишемического инсульта составляют антиагрегантные препараты: ацетилсалициловая кислота, тенопиридины, дипиридамол. Однако на современном этапе антиагрегантная терапия позволяет снизить риск развития инсульта на 25% [3]. Перспективным направлением является назначение антагонистов тромбоцитарных рецепторов. Однако в настоящее время, антагонисты рецепторов к фибриногену в профилактике cerebrovascular заболеваний не используются из-за высокого риска побочных явлений, а препараты блокирующие рецепторы к фактору Виллебранда или комплексу фактор Виллебранда – рецептор к фактору Виллебранда – IX – V находятся на стадии клинических испытаний.

Цель исследования.

Изучение клинических данных и показателей тромбоцитарного гемостаза у пациентов с ЛИ, что имеет значение для вторичной профилактики инсульта.

Материалы и методы.

Обследовано 63 пациентов в остром периоде ЛИ: мужчин – 37 (58,7%), женщин – 26 (41,3%), средний возраст $65,4 \pm 12,3$ года. Критериями лакунарного инсульта были наличие лакунарного синдрома в клинической картине, отсутствие признаков кардиогенной эмболии, стеноза ипсилатеральной мозговой артерии > 50%, размер очага поражения головного мозга < 20 мм при КТ. Контрольную группу составили 26 человек, не имеющих клинических признаков сосудистой патологии головного мозга.

Комплексное обследование включало: клинико-неврологическое обследование, а также инструментальное и лабораторное исследования. На каждого больного заполнялась специально разработанная карта.

Неврологический осмотр выполняли по стандартной методике. Проводилась оценка состояния пациентов на момент поступления и при выписке по общепринятым шкалам в баллах: шкале инсульта Американского национального института здоровья (NIHSS), которая характеризует основные нарушения при церебральном инсульте и шкале Ранкина, которая позволяет оценить степень инвалидизации в повседневной жизни.

Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась всем больным на 2-5 день от развития заболевания для верификации очага ишемии в веществе мозга, оценки его локализации и размеров

Лабораторное исследование включало клинический анализ крови при поступлении и на 10-й день от развития ЛИ, а также аденозиндифосфат (АДФ) индуцированную агрегометрию и проточную цитометрию на 10-й день от развития инсульта. Венозную

кровь забирали в утреннее время, натощак. В условиях процедурного кабинета под венозным жгутом проводилась венепункция локтевой вены иглой 21G со свободным током крови через вакутейнер в вакуумные полипропиленовые пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта К2 и К3 соль этинилдиаминтетрауксусной кислоты (для гематологического анализа) и 3,8% цитрата натрия (для агрегометрии и проточной цитометрии).

Выполнение клинического анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов осуществляли кондуктометрическим методом на автоматических гематологических анализаторах «Beckman Coulter LH 500» и «MaxM» (США). Показатель среднего объема тромбоцитов (MPV) рассчитывался прибором автоматически из гистограммы тромбоцитов.

АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали фотометрическим методом на агрегометре «SOLAR» (Беларусь). Концентрация индуктора составляла 2,5 мкМ, 5 мкМ (АДФ производства «Sigma-Aldrich», США). Результат оценивали по изменению степени светопропускания в точке максимума, а также по скорости агрегации через 30 с после добавления АДФ.

Перед исследованием на проточном цитометре проводили центрифугирование полученной крови при 1500 об/мин в течение 5 мин при комнатной температуре для получения плазмы богатой тромбоцитами (БТП). Плазму обедненную тромбоцитами (ОТП) получали путем центрифугирования БТП при 3000 об/мин в течение 15 мин. ОТП использовали для разведения БТП до 300 тысяч кл/мкл, если это было необходимо, а также калибровки агрегометра на уровень $T=100\%$. Содержание GP IIb/IIIa и GP Iba на поверхности тромбоцитов, а также число клеток, экспрессирующих Р-селектин, определяли на проточном цитометре «CYTOMICS FC 500» («Beckman Coulter», США). Использовались флуоресцентно меченые моноклональные антитела CD61-FITC, CD62P-PE (Beckman Coulter, США) и VM16d-FITC (Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Российская Федерация). Количество GP IIb/IIIa и GP Iba на поверхности тромбоцитов до и после индукции 10 мкМ АДФ оценивали по показателю средней интенсивности флуоресценции. Экспрессию Р-селектина на поверхности тромбоцитов оценивали как процент клеток, меченых CD62P-PE до и после индукции 10 мкМ АДФ. Математически рассчитывались параметры:

1) ΔGP IIb/IIIa, который показывает увеличение в % количества рецепторов GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов после индукции АДФ;

2) ΔP -селектина, показывающий увеличение % тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин после индукции АДФ.

Молекулярно-генетическое исследование включало выявление точечной мутации гена тромбоцитарного гликопротеида Iba, локализованого в 13 локусе короткого плеча 17 хромосомы (с.3550C>T – замена С на Т в 3550 позиции). Наличие данной миссенс мутации приводит к замене триптофана на метионин в 145 положении аминокислотной последовательности белка (Thr145Met), в результате чего изменяется функциональная активность рецептора к фактору Виллебранда, что предрасполагает к тромбообразованию и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний почти в 3 раза [12].

Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лейкоцитов крови стандартным фенол-хлороформным методом. Лизис клеток проводили по методу Канкеля с использованием реактивов фирмы «Хеликон» (Россия). Выход ДНК составлял 40-50 мкг ДНК из 500 мкл цельной крови. Для идентификации одонуклеотидных замен использовали амплификацию соответствующего участка гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Амплификацию про-

водили на амплификаторе «Терцик» (термостат программируемый четырехканальный для проведения ПЦР анализа ТП4-ПЦР-01 – «Терцик» ТУ 9452-001-46482062-98, НПФ «ДНК-Технология», Россия) при помощи термостабильной высокопроцессивной рекомбинантной Taq ДНК полимеразы фирмы «Fermentas» (Литва). В результате реакции получали фрагмент 587 полинуклеотидов, который подвергался ферментативному расщеплению с помощью рестриктазы *Hin* II (1 ед.) в рестрикционном буфере. Продукт рестрикционного анализа электрофоретически разделяли при 30 мА (150В) в полиакриламидном геле в трис-боратном буфере. Результаты визуализировали в ультрафиолетовом свете после окрашивания бромистым этидием. В случае нормального аллельного варианта (Thr) определялись фрагменты 270 полинуклеотидов, 201 полинуклеотид и 1163 полинуклеотида, при мутации образуются фрагменты 386 полинуклеотидов и 201 полинуклеотид (Met).

В исследование не включали пациентов с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе, больных с идиопатической тромбоцитемией, острым коронарным синдромом, так как активация тромбоцитов при данных состояниях доказана. Кроме того, исключались пациенты, принимающие антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, поскольку у больных, длительно принимающих данные препараты, отмечается снижение агрегации тромбоцитов.

Всем пациентам с манифестным течением заболевания со дня поступления проводилась терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты, больным с асимптомным течением ЛИ данное лечение начинали со дня постановки диагноза.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета программ Statistica 6,0 for Windows (StatSoft Inc.). Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовались параметрические (t-Стьюдента для независимых выборок; t-Стьюдента для связанных выборок) или непараметрические (χ^2 , Манна – Уитни, Вилкоксона) критерии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Клиническая картина у пациентов с ЛИ: чисто двигательный – 24%, сенсомоторный – 9%, атактический гемипарез -16%, дизартрия-неловкая рука – 4%. Обращает внимание асимптомность течения ЛИ у 6% больных. Данные пациенты обращались в клинику с жалобами на головную боль, при неврологическом осмотре очаговых симптомов не было, а при нейровизуализационном исследовании выявляли очаг ЛИ.

Показатель шкалы Ранкина при поступлении составил 3 [2; 3] балла, а при выписке –1 [1; 2] балла. Результат NIHSS при поступлении был равен 5 [3; 9] балла, при выписке – 2 [1; 5] балла. Наблюдалось значимое уменьшение баллов указанных шкал за время госпитализации ($p < 0,05$), что свидетельствовало об улучшении состояния пациентов.

Уровень тромбоцитов у больных с ЛИ при поступлении составлял $232 [187; 265] \times 10^9/\text{л}$, на 10-й день от начала заболевания – $231 (184; 276) \times 10^9/\text{л}$. MPV при поступлении был $10,1 \pm 1,0$ фл, на 10-й день от начала заболевания – $8,9 \pm 1,2$ фл. Наблюдалось достоверное уменьшение MPV в динамике заболевания ($p < 0,05$). Значение MPV рассматривают как один из маркеров функционального исхода ишемического инсульта. Снижение значений данного показателя в динамике заболевания может указывать на благоприятный прогноз инсульта у обследованных пациентов [9].

Результаты агрегометрии свидетельствовали достоверно ($p < 0,05$) более высоких показателях у лиц контрольной группы степени (пациенты- $52,2 \pm 23,6\%$; контроль $82,5 \pm 24, 8\%$) и скорости агрегации тромбоцитов (пациенты- $23,2\%$ мин; контроль $-27,6 \%$ мин)

на стимуляцию 2,5 мкмоль АДФ, а также степени агрегации в ответ на стимуляцию 5 мкмоль АДФ (пациенты- 66,5±21,3 %; контроль- 78,3±22,2%). Полученные результаты меньших значений агрегации тромбоцитов у пациентов с ЛИ, вероятно, связаны с действием антиагрегантной терапии.

Тромбоциты, экспрессирующие Р-селектин в основной группе, до стимуляции АДФ составляли 3,9 (1,3; 5,6)%, после стимуляции – 32,1±20,3%. Коэффициент изменения % тромбоцитов экспрессирующих Р-селектин (Δ Р-селектина) был равен 87,3 [66,7; 91,9]%. Соответствующие показатели контрольной группы составили 2,6 [0,5; 5,8]%, 26,5 [15,2; 31,4]% и 80,9 [69,3; 92,0]%. Увеличение экспрессии Р-селектина после стимуляции АДФ у пациентов с ЛИ ($p<0,05$) свидетельствовало о более высокой активности тромбоцитов у пациентов данной группы. Экспрессия Р-селектина является специфическим маркером активации тромбоцита, отражающим его конформационные изменения, поскольку в неактивированном состоянии Р-селектин депонирован в α -гранулах тромбоцита [10].

Таким образом, у пациентов с ЛИ наблюдалось несоответствие данных стандартной агрегометрии, указывающей на меньшую агрегацию тромбоцитов при стимуляции низкими дозами АДФ, и результатов проточной цитометрии, свидетельствующей о более высокой активности тромбоцитов.

Количество рецепторов P₂Y₁₂/P₂U₁ на тромбоците у больных с ЛИ в единицах интенсивности флуоресценции до активации АДФ составило 7,3±1,5, после активации – 8,1±1,9 и не отличалось от значений в контрольной группе (соответственно 7,2 [6,6; 8,1] и 7,7 [7,2; 8,6], $p>0,05$). Коэффициент изменения количества рецепторов P₂Y₁₂/P₂U₁ на тромбоците (Δ P₂Y₁₂/P₂U₁) был больше в основной группе по сравнению с контрольной (соответственно 11,8±5,3% и 7,2 [6,0; 8,8], $p<0,05$). Известно, что абсолютное количество рецепторов P₂Y₁₂/P₂U₁ является генетически детерминированным и мало изменяется под воздействием экзо- и эндогенных факторов. До 80% рецепторов P₂Y₁₂/P₂U₁ равномерно распределены на мембране тромбоцитов, остальные 20% находятся на мембране канальцевой системы «внутри тромбоцита» [2]. Наиболее вероятно, что более высокое значение Δ P₂Y₁₂/P₂U₁ у больных ЛИ является следствием пластичности мембраны активированного тромбоцита. Также у пациентов основной группы была выявлена положительная корреляция MPV на 10-й день с экспрессией рецепторов к фибриногену на тромбоците ($R=0,586$, $p<0,05$ и $R=0,563$, $p<0,05$), что указывало на большее количество GPIIb/IIIa на крупных тромбоцитах.

Не наблюдалось достоверного различия экспрессии рецепторов к фактору Виллебранда на тромбоците у лиц контрольной группы по сравнению с основной (соответственно 4,2 [3,4; 4,8] и 5,0 [4,0; 5,4]; $p>0,05$). Была выявлена положительная корреляция Δ Р-селектина с экспрессией рецепторов Iba на тромбоците у пациентов с лакунарным инсультом ($R=0,419$, $p<0,05$), что, наиболее вероятно, отражало большую плотность рецепторов к фактору Виллебранда на активированных тромбоцитах.

При молекулярно-генетическом исследовании достоверного различия частоты мутантной аллели c.3550C>T в основной и контрольной группах выявлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, отсутствие очаговой неврологической симптоматики при неврологическом осмотре у лиц с факторами риска ишемии мозга не исключает диагноза лакунарного инсульта.

У пациентов с лакунарными инсультами наблюдалась активация тромбоцитарного звена гемостаза, выявляемая методом проточной цитометрии. У пациентов с клинически

нетяжелым лакунарным инсультом с благоприятным течением острого инсульта выявлено уменьшение показателя среднего объема тромбоцитов к 10-му дню течения инсульта.

Использование методики аденозиндифосфат-индуцированной стандартной агрегометрии неинформативно для оценки активности тромбоцитов у пациентов с лакунарными инсультами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журн. неврологии и психиатрии. Прилож. Инсульт. – 2003. – С. 4–9.
2. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. – СПб.: Издательство СПб ГМУ, 2000. – 227 с.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patient // BMJ. – 2002. – Vol. 324, N. 7329. – P.71-86.
4. Arboix A., Marti-Vilalta J.L., Garcia J.H. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts // Stroke. – 1990. – Vol. 21, № 6. – P.842-847.
5. Bamford J., Sandercock P., Jones L. et al. The natural history of lacunar infarction: The Oxfordshire community stroke project // Stroke. – 1987. – Vol. 18, № 3. – P. 545–551.
6. Bang O.Y., Joo S.Y., Lee P.H. et al. The course of patients with lacunar infarcts and a parent arterial lesion. Similarities to large vs small artery disease // Arch. neurol. – 2004. – Vol. 61, № 4. – P. 514–519.
7. Chui H. Dementia due to subcortical ischaemic vascular disease // Clin. Cornerstone. – 2001. – Vol. 3, № 4. – P.40-51.
8. Elbaz A., Poirier O., Moulin T. et al. Association between the Glu298Asp polymorphism in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene and brain infarction. The GENIC investigators // Stroke. – 2000. – Vol. 31, № 7. – P.1634-1639.
9. Gonzalez-Conejero R., Lozano M.L., Rivera J. et al. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib associated with arterial thrombotic disease // Blood. – 1998. – Vol. 92, №8. – P.2771-2776.
10. Harrison P., Cramer E.M. Platelet α -granules // Blood Rev. – 1993. – Vol. 7, № 1. – P.52–62.
11. Lefkowitz J., Plow E.F., Topol E.J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine // New Engl. J. Med.. – 1995. – Vol. 332, № 23. – P.1553–1559.
12. Mayda-Domac F., Misirli H., Yilmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2010. – Vol. 19, № 1. – P.66-72.
13. Quinn M.J., Cox D., Foley J.B. et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor number and occupancy during chronic administration of an oral antagonist // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2000. – Vol. 295, № 2. – P.670–676.
14. Tatemichi T.K., Paik M., Bagiella E. et al. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study // Neurology. – 1994. – Vol. 44, № 10. – P.885-1891.
15. del Zoppo G.J. The role of platelets in ischemic stroke // Neurology. – 1998. – Vol. 51, Suppl 3. – S9-14.

**ИНСУЛЬТЫ МОЗЖЕЧКА.
ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ
В ОСТРОМ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДАХ**

Голдобин В.В., Клочева Е.Г.

Нарушения кровообращения в мозжечке встречаются нечасто. В клинических исследованиях доля инфарктов мозжечка у пациентов составляет 1,9-5,0% от общего количества ишемических инсультов головного мозга (Amarencо P., 1995), а по патолого-гоанатомическим данным - 1,0-4,2% (Amarencо P. et al., 1989). Геморрагический инсульт мозжечка встречается в 5-15% случаев кровоизлияний в вещество мозга (Kase C.S. et al., 1998).

Клиническая картина инсульта мозжечка подробно описана в отечественной и зарубежной литературе (Боголепов Н.К., 1971; Антонов И.П., Гиткина Л.С., 1977; Amarencо P. et al., 1991; Jauss M. et al., 1999; Kelly P.J. et al., 2001). Диагностика инсульта мозжечка сложна из-за полиморфности, низкой чувствительности и малой специфичности признаков по сравнению с таковыми при нарушении кровообращения в других структурах мозга, получающих кровоснабжение из вертебрально-базилярного бассейна.

Прогноз восстановления двигательной активности у пациентов с нарушениями кровообращения в мозжечке более благоприятный, чем у больных с локализацией инсульта в больших полушариях и стволе головного мозга. В то же время недостаточно изучена динамика восстановления больных с инсультом мозжечка, а также вопросы оценки больными своего самочувствия, их социальной адаптации в восстановительном периоде.

В течение многих лет функциональной ролью мозжечка считали координацию соматодвигательных реакций. Данное представление скрывало роль мозжечковых структур в немоторной деятельности и не позволяло объяснить когнитивный дефицит, возникающий у больных с опухолевыми, дегенеративными и сосудистыми поражениями мозжечка (Globas C. et al, 2003; Timmann D. et al., 2004). Высказывались гипотезы, что мозжечок может принимать участие в обработке сигналов, имеющих отношение к когнитивным функциям. В настоящее время предполагают, что мозжечок координирует когнитивную деятельность (Калашникова Л.А., 2001; Globas C. et al, 2003; Timmann D. et al., 2004). Вместе с тем, в доступной литературе не представлены данные об особенностях когнитивных расстройств при различных вариантах инсультов мозжечка, о влиянии когнитивных нарушений на самочувствие больных в восстановительном периоде.

Малоизученными остаются вопросы выраженности вегетативных нарушений у больных с различными вариантами инсульта мозжечка.

При экспериментальном разрушении структур мозжечка Л.А. Орбели и соавт. (1932; 1935) выявили изменения вегетативного баланса, что в дальнейшем было подтверждено клиническими исследованиями при инсультах мозжечка (Сиверцев Ю.Я., 1967; Педаченко Г.А., Пастушин И.П., 1975; Клочева Е.Г., 2000; Kuroda K., Kanaya H., 1993; Elkind M.S., Mohr J.P., 1997).

Из вышеизложенного следует, что комплексное изучение динамики клинических, биоэлектрических показателей и когнитивных функций у больных с инсультом мозжечка, остается актуально и необходимо для своевременной диагностики клинических, электрофизиологических и когнитивных нарушений.

Было проведено комплексное обследование 102 пациентов с инсультом мозжечка и проанализированы клинические проявления этого заболевания, результаты электрофизио-

логических исследований (ЭЭГ, Р300, КРГ) и тестирования когнитивных функций, что позволило изучить очаговую патологическую активность больших полушарий головного мозга, когнитивные расстройства и вегетативный дисбаланс у этих больных.

Установлены особенности клинического течения и изменений биоэлектрической активности головного мозга, а также особенности когнитивной дисфункции и вегетативного дисбаланса в зависимости от варианта инсульта мозжечка.

Были сопоставлены данные клинического обследования (ШИ, индекс Бартел), с электрофизиологическими показателями, результатами тестирования когнитивных функций при инсультах мозжечка.

В ходе исследования были получены данные, позволяющие прогнозировать динамику очаговых симптомов и когнитивных нарушений у пациентов с разными вариантами инсульта мозжечка. Выявлено формирование очагов патологической активности в больших полушариях головного мозга по данным ЭЭГ. Определена зависимость между вариантом инсульта мозжечка и направленностью когнитивных нарушений.

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Гринько Е.В., Александров М.В.

Последние 20 лет наблюдается интенсивная активация исследований, касающихся разработки диагностических критериев, этиологии, патогенеза и лечения сосудистых когнитивных расстройств (Одинак М.М., Емелин А.Ю., 2010; Яхно Н.Н. 2007; Дамулин И.В., 2011; Nachinski V., Bowler J.B., 1993). Многолетний мировой опыт показывает, что лечение больных наиболее эффективно на ранних стадиях недостаточности мозгового кровообращения. Когда нарушение морфофункциональных систем оказываются более пластичными и представляют обратимый процесс. В связи с чем особую актуальность приобретает определение диагностически значимых критериев нарушения церебральной гемодинамики в развитии когнитивных расстройств сосудистого генеза при различных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии.

Результаты проведенного исследования показали, что значимым для развития когнитивных нарушений сосудистого генеза являются дислипидемия, артериальная гипертензия, утолщение комплекса интима-медиа, снижение цереброваскулярной реактивности и линейной скорости кровотока по интракраниальным артериям.

Использование предложенного каротидно-базилярного индекса позволяет выявить неравномерность развития дисциркуляции в различных сосудистых бассейнах у пациентов дисциркуляторной энцефалопатией, при этом отмечается более быстрое прогрессирование снижения кровотока в вертебрально-базилярном бассейне по сравнению с каротидным.

Для проведения ранней диагностики нарушений церебральной гемодинамики приводящей к развитию когнитивных нарушений сосудистого генеза, необходимо комплексное использование дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с функциональными пробами и определения уровня холестерина, позволяющее оценить динамику когнитивных расстройств сосудистого генеза.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Клочева Е.Г.

Геморрагический инсульт является одним из самых тяжёлых среди цереброваскулярных заболеваний. Возможность восстановления функций мозга при геморрагическом инсульте в значительной степени определяется состоянием метаболического резерва мозга и надёжностью систем адаптации (Лекарь П.Г. и соавт., 1982; Соколовский В.В., 1996, 1999; Михайленко А.А., Сёмин Г.Ф., 1998). Включение резервных механизмов, необходимых для поддержания гомеостаза, неразрывно связано с функцией вегетативной нервной системы, которая обеспечивает реализацию адаптивных процессов организма. При геморрагическом инсульте происходит срыв адаптивных механизмов, однако, развивающиеся при этом состоянии вегетативные нарушения нередко носят субклинический характер, поскольку перекрываются сенсомоторными, психическими расстройствами. Изучению вегетативных нарушений в остром периоде геморрагического инсульта посвящены ряд исследований, в которых, наряду с кардиоваскулярными, отражены выраженные гипоталамические расстройства (Ильинский Б.В., 1976; Угрюмов В.М., Швалёв В.Н., 1973; Asplin B.R. 1994). Вместе с тем, характер и степень, значение, прогноз вегетативной дисфункции, как в остром, так и в отдалённом периодах, требует дальнейшего изучения. В последние годы появились работы, посвящённые особенностям клинических и морфологических характеристик, при различной локализации геморрагий (Калашникова Л.А. и соавт., 2000; Мартынов М.Ю. и соавт., 2000; Kuvral et al., 1997), однако сопоставление их с изменением вегетативного статуса не проводилось, что и послужило основой проведения научно-исследовательской работы.

В исследовании представлены результаты комплексного клиничко-инструментального обследования 353 больных внутричерепными нетравматическими кровоизлияниями: 209 (59,2%) – внутримозговые кровоизлияния, 144 (40,8%) – субарахноидальные. Наиболее частой причиной внутримозговых кровоизлияний у 160 (76,6%) пациентов явились гипертоническая болезнь в сочетании с атеросклерозом, у 22 (10,5%) – артериальные аневризмы, у 14 (6,7%) – артериовенозные мальформации (АВМ), у 3 (1,4%) – церебральные васкулиты, болезнь Вакеза, у 10 (4,8%) больных причина не была установлена. Субарахноидальные кровоизлияния возникли вследствие разрыва артериальных аневризм у 69 (48%) и у 6 (4%) – АВМ.

На основании результатов проведенного исследования с оценкой характеристик вегетативной дисфункции у больных геморрагическим инсультом, впервые был разработан диагностический комплекс, определяющий собой новое направление в диагностике и профилактике вегетативного дисбаланса, как в остром, так и в отдалённом периодах. Разработанный алгоритм на основе математических характеристик позволил впервые показать, что компьютерная кардиоритмография даёт возможность количественно оценить степень и выделить варианты вегетативного дисбаланса в зависимости от локализации внутричерепного кровоизлияния и прогнозировать исход заболевания. В диагностическом комплексе значимо информативной является методика компьютерной кардиоритмографии, которая по соотношению статистических, волновых, комбинированных, дифференциальных показателей, позволила верифицировать характер влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на регуляцию сердечного

ритма и оценить взаимоотношения надсегментарных эрготропных и барорефлекторных сегментарных систем механизмов вегетативной регуляции, что необходимо для прогнозирования исхода заболевания (опасного состояния с регистрацией ригидного синусового ритма с предельным усилением симпатического влияния), а также для обеспечения контроля проводимой медикаментозной коррекции.

Было показано, что больных в остром периоде геморрагического инсульта дезорганизация высших вегетативных центров приводит к истощению антиоксидантных резервов организма. Сопоставление результатов кардиоритмографии с показателями, глутатион-аскорбатной антиоксидантной системы, обмена серотонина, у больных с геморрагическим инсультом, отражающих состояние антиоксидантной защиты, свидетельствовало о выраженности нарушений адаптационных функций организма и указывало на то, что резервные возможности остаются неполноценными в постинсультном периоде длительное время, что требует коррекции.

Практическое значение для деятельности клиницистов неврологов имеют данные, позволяющие выявить один из вариантов вегетативной дисрегуляции, что способствует своевременной диагностике и патогенетической терапии вегетативных нарушений не только в остром периоде инсульта, но и в отдалённом периоде внутричерепного кровоизлияния. Основными задачами консервативной терапии вегетативной дисфункции при геморрагическом инсульте являются: вегетокоррекция, нормализация показателей глутатин-аскорбатной антиоксидантной системы, восстановление биоэлектrogenеза (изменённых характеристик биоэлектрической активности головного мозга). Применение бемактора свидетельствовало о позитивном влиянии препарата на показатели аскорбатной окислительно-восстановительной системы у 61% пациентов с геморрагическим инсультом. При выявлении симпатикотонии, особенно чётко выявляемой при дыхательной пробе, назначался β -адреноблокатор (метапролол).

Эффективным препаратом для восстановления вегетативного баланса у пациентов с геморрагическим инсультом являлся грандаксин (тофизопам). После приёма грандаксина в 76% наблюдений, по данным кардиоритмографии, был подтверждён вегетокорректирующий эффект препарата.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОФЛАВИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ключева Е.Г.

Актуальной проблемой является разработка и использование новых эффективных методов вторичной нейропротекции направленных на торможение отсроченных механизмов гибели клеток после перенесенного нарушения мозгового кровообращения.

Для наиболее полноценной защиты от прогрессирующей церебральной ишемии и повреждающих воздействий на клетки мозга проводились клинические изучения более «адресного применения лекарственных препаратов цитопротективного действия (Румянцева С.А. и соавт., 2011). Эффективность представленных нейропротекторов продемонстрирована в эксперименте, но требуется клиническое подтверждение влияния препаратов на функциональные, метаболические, морфологические особенности мозго-

вой ткани, многокомпонентность патогенеза, этапы развития острой и прогрессирующей хронической ишемии.

Кафедра неврологии участвовала в проведении многоцентрового рандомизированного Российского исследования, целью которого явилась оценка эффективности применения цитофлавина, в качестве метаболического нейтропоектора, в терапии больных ишемическим инсультом, в остром периоде при поступлении в клинику вне периода терапевтического окна 6-24 часа от начала развития заболевания. Больным проводилось общепринятое клиничко-неврологическое, нейропсихологическое обследование (использовались шкалы NIH, MMSE, Бартел); нейровизуализационное (МР головного мозга, МР-венография), ультразвуковое исследование мозговых сосудов, оценка биоэлектрической активности головного мозга в динамике. Цитофлавин является усовершенствованной формой янтарной кислоты. В основе лечебно-профилактического действия янтарной кислоты и ее соединений лежит модифицирующее влияние на клеточное дыхание, ионный транспорт, синтез белков. Цитофлавин оказывает выраженное противоишемическое действие, снижает интенсивность перекисного окисления липидов, стимулирует систему антиоксидантной защиты. Цитофлавин /плацебо вводился 2 раза в сутки внутривенно капельно - 10 мл на 200мл 5% глюкозы в течение 10 суток. Оценку эффективности препарата производили после статистической обработки карт на 21 и 120 сутки от начала развития инсульта.

Детальное исследование показало, что включение цитофлавина в терапию пациентам в период от бдо 12 часов с момента инсульта, обеспечивало выраженный клинический эффект. Отмечено достоверное снижение летальности в 2,4 раза, сокращение периода госпитализации, повышение индекса социальной адаптации Бартел, улучшение когнитивных функций улучшение гемодинамических показателей по данным УЗДГ. Лечение цитофлавином способствует улучшению венозного кровообращения, что подтверждалось результатами магнитно-резонансной венографии. Положительная динамика в оценке венозного кровообращения выявлена у 56,5% больных пролеченных цитофлавином и только у 37,5%, в группе пациентов получавших плацебо.

ЦИТОФЛАВИН В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Клочева Е.Г.

Особое место по своей значимости среди васкулярно-церебральных заболеваний занимает хроническая цереброваскулярная патология - дисциркуляторная энцефалопатия, которая развивается в результате постепенно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения головного мозга гипертонической болезни, атеросклероза, нередко их сочетания.

Лечение хронических форм нарушения мозгового кровообращения- важная медицинская и социально-экономическая проблема. Более 1 млн пациентов, перенесших инсульт, до конца жизни нуждаются в медико-социальной помощи, что сопряжено со значительными финансовыми затратами не только для близких родственников, но и для здравоохранения. Неполноценное лечение хронических расстройств кровообращения головного мозга ведёт к ухудшению качества жизни больных, снижению социальной адап-

тации, проблемам в семейной жизни, повышению риска развития повторных инсультов, росту смертности (Гусев Е.И., Сковрцова В.И., 2001; Суслина З.А. и соавт., 2006).

Изучение эффективности применения цитофлавина у пациентов с хронической ишемией головного мозга, кроме указанных методов исследования, проводимых у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, было дополнено методом позитронной эмиссионной томографией головного мозга в динамике.

Результаты исследования свидетельствовали, что у больных хронической ишемией мозга I и II стадии цитофлавин оказывает объективизируемый лечебный эффект. Отмечено улучшение субъективной симптоматики по таким основным параметрам, как головокружение, утомляемость, нарушение сна, тревожность, депрессия, эмоциональная лабильность, улучшение статики и походки.

Результаты позитронной эмиссионной томографии выявили, что в группе больных, получавших цитофлавин, положительная динамика, свидетельствующая о нормализации метаболизма глюкозы отмечалась в 67 % наблюдений, в 33% - эффект отсутствовал. В группе плацебо в 12,5 % - зарегистрирован положительный эффект, а в 87,5% наблюдений восстановление метаболизма глюкозы не отмечалось.

Суммируя результаты представленных данных можно утверждать, что использование цитофлавина является патогенетически обоснованным у пациентов в остром периоде нарушения мозгового кровообращения, а также для предупреждения прогрессирования нейрометаболических и дисциркуляторных нарушений при хронической ишемии головного мозга.

ИЗУЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ (АРТЕРИАЛЬНО-ВЕНОЗНОЙ) ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ

С МАЛЬФОРМАЦИЕЙ КИАРИ I ТИПА

Ключева Е.Г., Александров М.В., Жукова М.В.

CEREBRAL HEMODYNAMIC CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH TYPE I CHIARI MALFORMATION

Klocheva E.G. , Aleksandrov M.V. , Zhukova M.V.

Резюме. Изучена артериальная и венозная церебральная гемодинамика у пациентов с мальформацией Киари I типа. Обследовано 180 пациентов с мальформацией Киари I типа, опущением миндалин мозжечка не более 5 мм ниже большого затылочного отверстия, без сопутствующей сириномиелии. Обследуемым выполнены: магнитно-резонансная томография головного мозга для подтверждения мальформации Киари, магнитно-резонансная ангио- и венография, транскраниальная доплерография, дуплексное сканирование. Группу сравнения составили 30 человек. У пациентов с мальформацией Киари I в 97,2% выявлены варианты строения артериального круга большого мозга, магистральных артерий головы и их сочетание, у 97,1% больных отмечены признаки нарушения интракраниального венозного оттока. Раннее выявление признаков артериальной и венозной дисциркуляции обеспечивает профилактику, выбор терапии цереброваскулярных нарушений у пациентов с мальформацией Киари I типа.

Ключевые слова: мальформация Киари I типа, МРТ головного мозга, МР-ангиография, МР-венография, транскраниальная доплерография, дуплексное сканирование, церебральная гемодинамика.

Abstract. *Arterial and venous cerebral hemodynamics in patients with type I Chiari malformation was studied. 180 patients with type I Chiari malformation and prolapse of cerebellar tonsils not more than 5 mm below foramen magnum without concomitant syringomyelia were examined. For each patient brain magnetic resonance imaging was performed to verify the Chiari malformation. Magnetic resonance angiography and magnetic resonance venography, transcranial Doppler ultrasonography and duplex scan were also performed. Comparison group consisted of 30 persons. 97,2% of patients with type I Chiari malformation had variants of great brain arterial ring structure, main head arteries structure and combinations of them. 97,1% of patients had signs of intracranial venous outflow impairment. Early detection of arterial and venous discirculation signs provides prevention and treatment of cerebrovascular disfunction of patients with type I Chiari malformation.*

Key words: *type I Chiari malformation, brain MRI, MR angiography, MR venography, Doppler ultrasound, duplex scan, cerebral hemodynamics.*

Введение. Аномалии остеоневрального развития краниовертебрального сочленения обозначаемые «мальформация Киари» являются одной из сложных и недостаточно изученных проблем молодого и среднего возраста. Мальформация Киари I типа (МКI) – смещение миндалин мозжечка через большое затылочное отверстие в субарахноидальное пространство спинного мозга.

Частота МК в популяции составляет 3,3–8,2 случаев на 10 000 населения, с клинически значимой неврологической симптоматикой – до 0,77%, асимптомные варианты МК I составляют около 14% [9, 10]. Частота встречаемости МК у пациентов неврологического профиля составляет от 0,3 до 40% [1, 3, 8]. Согласно отечественным данным, частота встречаемости МК I, достаточно высокая – 3,9%, однако, аномалии краниовертебрального сочленения длительное время рассматривались в ракурсе анатомических курьезов [7].

Современное представление о генетической детерминированности при МК, предопределяющей диспропорцию остео–неврального развития, объясняется запрограммированным дефектным развитием параксиальной мезодермы [5, 12, 13].

Клинический опыт показывает, что неврологические проявления МКI встречаются гораздо чаще, чем диагностируются [7, 11]. МКI часто не обнаруживается до достижения юношеского или даже зрелого возраста. Учитывая, что клинические симптомы заболевания проявляются в возрасте 15–30 лет, ранняя верификация этой мальформации возможна только методами лучевой диагностики. Малоизученными остаются вопросы оценки особенностей артериальной церебральной гемодинамики; в литературе не представлены сведения об интракраниальной венозной системе, поэтому актуальным является изучение церебральной васкуляризации и ее значение в патогенезе клинических расстройств при МКI.

Цель исследования. Изучение особенностей церебральной артериальной и венозной гемодинамики у пациентов с МК I.

Материалы и методы. Обследовано 180 пациентов с МК I: женщин – 118 (65,5%), мужчин – 62 (34,5%) с опущением миндалин мозжечка не более 5 мм ниже большого затылочного отверстия (БЗО), без сопутствующей сирингомиелии, в возрасте от 16 до 60 лет, средний возраст 37,1±1,6 лет. Диагноз во всех случаях верифицирован с помощью магнитно–резонансной

нансной томографии головного мозга (МРТ), поскольку МК I редко обнаруживаются до юности и среднего возраста и методы лучевой диагностики играют уникальную и основную роль в подтверждении наличия мальформации.

В исследование не включались пациенты с опущением миндалин мозжечка более 5 мм ниже БЗО, старше 60 лет с отягощенным неврологическим анамнезом, с признаками выраженного церебрального атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, тяжелыми соматическими, онкологическими, заболеваниями, сопутствующей интоксикацией

В качестве группы сравнения были обследованы 30 человек (20 женщин и 10 мужчин, средний возраст $35,9 \pm 1,9$ лет) не имеющих признаков сосудистой патологии головного мозга (отсутствие жалоб, неврологической симптоматики), патологических изменений черепа и шейного отдела позвоночника. По результатам МРТ головного мозга, миндалины мозжечка находились выше уровня БЗО на $1,5 \pm 0,2$ мм.

Пациентам проводилось комплексное обследование, включающее клиничко-неврологическое и инструментальные методы исследования (лучевая и ультразвуковая диагностика экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга). МРТ головного мозга выполняли на томографе «Signa EXCITE HD» GE, с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла, по стандартной методике, в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях. 146 пациентам с МК I была выполнена бесконтрастная магнитно-резонансная ангиография (МР АГ) в последовательности 3D TOF (временнó-пролетная ангиография). Определялся калибр, правильность хода и отхождения артерий. Особое внимание обращалось на особенности строения артериального круга большого мозга (АКБМ).

Магнитно-резонансная венография (МР ВГ) полости черепа была выполнена 102 пациентам с МК I, программа – 2D TOF. Оценивались изображения экстракраниальных участков обеих яремных вен, архитектура венозных синусов, особо отмечалось наличие венозных анастомозов. Нормативными считались размеры синусов по О.И. Беличенко [2].

Ультразвуковая доплерография магистральных артерий головного мозга проведена на 38 пациентам с использованием ультразвукового доплеровского прибора «Ангиодин», производство фирмы «БИОСС». Ультразвуковое дуплексное и триплексное ангиосканирование произведено 32 пациентам на ультразвуковом сканере «VIVID 3» производство фирмы «GE Medical Systems».

Результаты и их обсуждение. Основной жалобой при обращении пациентов с МК I была головная боль: умеренная, без четкой локализации – 76 (42,2%), либо в лобно-затылочной области – 104 (57,8%) распирающего, тупого характера, возникающие ночью или после пробуждения, сопровождающаяся чувством тяжести, давления в затылочной области, болезненностью при движении глазных яблок, у 65 (36,1%) больных отмечалась иррадиация боли в ретроорбитальную зону, область шеи – 31 (17,2%), у 6 (3,4%) пациентов – гемикрания, 16 (8,9%) пациентов описывали свою головную боль как трудно вербализуемое «чувство дискомфорта в голове». Все больные отмечали усиление головной боли при физической нагрузке, кашле и метеородевиациях. Интенсивность головной боли у пациентов была расценена как умеренная, по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составляла $4,5 \pm 0,4$ балла. Головная боль не купировалась приемом анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов. Кроме того, больные жаловались на: непостоянное, легкое или умеренное несистемное головокружение, ухудшение зрения (нечеткость изображения – «как в пелене», реже фотопсии при длительной зрительной нагрузке), повышенную утомляемость, инсомнию, неуверенность при ходьбе, реже на тошноту.

В неврологическом статусе у всех обследуемых пациентов выявлялась микросимптоматика: признаки пирамидной недостаточности (гиперрефлексия, клониды стоп,

патологические стопные рефлексы) и мозжечково-вестибулярные нарушения (двусторонний, чаще средне-размашистый горизонтальный нистагм, изменяющий амплитуду при смене положения туловища и поворотах головы, легкая интенция при выполнении пальце-носовой пробы и/или неустойчивость в позе Ромберга).

На МР томограммах головного мозга у больных с МК I выявлялись умеренные признаки заместительной наружной (43,3%) и внутренней (25,0%) гидроцефалии, расширении периваскулярных пространств Вирхова – Робина (как проявление нестабильности гемодинамики) у 41,1%, умеренное расширение венозных выпускников по конвекситальной поверхности головного мозга (как косвенный признак повышения внутричерепного давления) – у 51,1%. Очаговые изменения: дистрофические очаги в субкортикальных отделах белого вещества и базальных ядер (23,3%) и постишемические очаги (7,7%), чаще определяемые в зонах кровоснабжения вертебрально-базилярного бассейна.

При МР АГ незамкнутый артериальный круг большого мозга (АКБМ) различных типов был визуализирован у 111(76,1%) больных. У 48,3% пациентов с МК I выявлялось отсутствие задней соединительной артерии, причем у 40 (27,2%) из них не визуализировались обе задние соединительные артерии (ЗСА), у 31 (21,10%) – одна ЗСА. У лиц контрольной группы отсутствие ЗСА определялось почти в 2 раза реже – у 8 (26,7%), что соответствует данным литературы: разобщение круга сзади встречается в 6,8–25% случаев [3]. В отличие от пациентов с МК I у всех 8 чел. контрольной группы не визуализировалась только одна ЗСА. Наличие разомкнутого АКБМ также подтверждалось при проведении ультразвуковой доплерографии МАГ.

Задняя односторонняя трифуркация выявлена у 37 (25,3%) задняя двусторонняя – у 6(4,4%). В группе контроля задняя трифуркация встречалась в 6,7% наблюдений.

Определение вариантов строения АКБМ, по данным МР АГ, у пациентов с МК I с высокой частотой (77– 52,7%) выявляло сочетание их с гипоплазией позвоночной артерии (ПА).

Часто выявляемым признаком по результатам МР АГ была извитость магистральных артерий головы (МАГ), с преобладанием в сосудах вертебрально–базилярного бассейна (ВББ): ПА (52,7%) и основной артерии (30,1%).

Таким образом, анализ результатов МР АГ у больных с МК I в 97,2% исследований подтвердил наличие признаков нарушения развития артерий ВББ, формирующихся в эмбриональном периоде.

Оценка церебральной гемодинамики при транскраниальной доплерографии (38 больных) подтверждала наличие признаков вертебрально-базилярной недостаточности. Признаки гипоплазии ПА отмечены у 31 пациента, извитость ПА – 6, отсутствие кровотока по ЗСА – 8. У лиц молодого возраста изменения определялись лишь при функциональных пробах и сочетались с функциональной несостоятельностью АКБМ. Проводилась оценка миогенного и метаболического контура реагирования: снижение реактивности на гипо- и гиперкапническую нагрузку, выявляли тенденцию к вазоспастическим реакциям. Данные дуплексного и триплексного сканирования у больных (32) с МК I подтвердили наличие извитости позвоночных артерий на уровне кранио-вертебрального перехода сегментов V3–V4 с патологическим градиентом линейной скорости – 12 пациентов; извитость ОА; у 27 (84,3%) – признаки умеренной и легкой венозной гипертензии.

Данные ультразвукового исследования МАГ и венозных коллекторов мозга и шеи подтверждали артериальные гемодинамические изменения у больных с МК I и верифицировали признаки нарушения венозного оттока.

Результаты МР ВГ выявили у 99 (97,1%) больных с МК I структурные признаки нарушения венозного кровообращения головного мозга, только у 3 (2,9%) из 102 обследованных не отмечены признаки нарушения венозного оттока.

Наиболее частым признаком изменения интракраниальной венозной системы при МК I являлось снижение венозного кровотока по передним отделам верхнего сагиттального синуса – 39 больных, у 5 из них – по передним и задним отделам синуса. Гипоплазия передних отделов верхнего сагиттального синуса сочеталась с затруднением венозного оттока по глубоким венам мозга, наличием анастомозов с поверхностными венами волосистой части головы, анастомозами глазничных вен, вен лица, что указывало на формирование дополнительных путей оттока из полости черепа [4].

Асимметрия венозных синусов задней черепной ямки (ЗЧЯ) характеризовалась значимой асимметрией сигмовидных и поперечных синусов. Гипоплазия синусов ЗЧЯ сочеталась с ипсилатеральной гипоплазией внутренних яремных вен, формированием дополнительных анастомозов с венами мягких тканей шеи, расширением и извитостью вен подзатылочного сплетения, реже варикозным расширением затылочной вены.

Данные оценки венозной гемодинамики при ультразвуковой диагностике (ТКДГ и дуплексного сканирования) согласовывались с результатами МР венографии. При ТКДГ у 33 (86,8%) больных отмечены признаки венозной дисциркуляции: нарушение венозного оттока из полости черепа, нарушение оттока по позвоночным венам при сохранении тонуса вен.

Установлено, что у пациентов с МК I при небольшой эктопии миндалин мозжечка, имеются структурные признаки нарушения венозного кровообращения: гипоплазия передних отделов верхнего сагиттального синуса, асимметрия магистральных венозных коллекторов ЗЧЯ коллатералей и обширным анастомозированием с сетью поверхностных вен головы, затруднение венозного оттока по яремным венам.

Клиническая картина мозговой венозной дисциркуляторной патологии недостаточно специфична, что затрудняет ее своевременное распознавание [6]. Результаты МР ангиографических и ультразвуковых методов исследования подтверждают гемодинамическую значимость врожденных сосудистых аномалий, объясняют характер артериальной и венозной дисфункции.

Таким образом, анализ клинических данных и результатов МРТ головного мозга, оценка особенностей артериального и венозного интракраниального кровообращения у пациентов с МК I типа с небольшой степенью эктопии миндалин мозжечка (до 5 мм), свидетельствовали о наличии у них признаков артериальной и венозной дисциркуляции, что определяет необходимость профилактики и лечения васкулярно-церебральных нарушений у данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахадов, Т.А. Магнитно-резонансная томография при аномалии Киари / Т.А. Ахадов, С.А. Белов, А.К. Кравцов // *Нейрохирургия*. – 1999. – № 2. – С. 31–35.
2. Беличенко, О.И. Магнитно-резонансная томография в диагностике цереброваскулярных заболеваний / О.И. Беличенко, С.А. Дадвани, Н.Н. Абрамов. – М.: Видар, 1998. – С. 36.
3. Егоров, О.Е. Клиника, диагностика, хирургическое лечение аномалии Киари I типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Е. Егоров. – М., 2002. – 18 с.

4. Иванов, А.А. Подзатылочные сплетения / А.А. Иванов, Н.Ф. Фомин, В.Г. Воронов // *Поленовские чтения. Нейрохирургическая патология сосудов головного мозга и некоторые аспекты цереброваскулярной патологии.* – СПб., 2010. – С. 181–182.
5. Крупина Н.Е. Мультифакторный характер мальформации Киари I типа / Н.Е. Крупина [и др.] // *Журн. неврол. и психиатр.* – 2002. – № 2. – С. 23–26.
6. Куц, Н.В. Венозная церебральная дисгемия при хронической ишемии мозга / Н.В. Куц [и др.] // *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* – 2009. – № 1 (17) – С. 22–27.
7. Ларионов, С.Н. Диагностика и хирургическое лечение остеохвостальных пороков развития краниоцервикального сочленения: автореф. дис. ...д – ра мед. наук / С.Н. Ларионов. – СПб., 2001. – 38 с.
8. Лобзин, В.С. Неврологические синдромы при краниовертебральных дисплазиях / В.С. Лобзин [и др.] // *Журн. неврол. и психиатр.* – 1988. – № 9. – С. 12–16.
9. Aboulezz, A.O. Position of cerebellar tonsils in the normal population and in patient with Chiari malformatin. A quantitative apporoach with MR imaging / A.O.Aboulezz [et al.] // *J. Comput. Assist Tomogr.* – 1985. – Vol. 9. – P. 1033–1036.
10. Meadows, J. Asymtomatic Chiari type I malformation identified on magnetic resonance imaging / J. Meadows [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2000. – Vol. 92. № 6. – P. 920–926.
11. Milhorat T.H. Chiari I malformation redefinid: Clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients / T.H. Milhorat [et al.] // *Neurosurgery.* -1999.-Vol.44-P.- 1005-1017.
12. Stovner, L.J. Headaches and Chiari type I malformation: Occurrence in female monozygotic twins and first-degree relatives / L.J Stovner // *Cephalgia.* – 1992. – Vol.12 N 5. – P. 304–307.
13. Williams, H. A unifying hypothesis for hydrocephalus, Chiari malformation, syringomyelia, anencephaly and spina bifida / H. Williams // *Cerebrospinal Fluid Research.* – 2008. – V. 5. – P. 1743–1754.

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ДАННЫХ, А ТАКЖЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ И ЛАКУНАРНЫМ ИНСУЛЬТАМИ

Ключева Е.Г., Голдобин В.В., Бибулатов Б.В., Асадуллаева П.М.

Определяющую роль в патогенезе атеротромботического (АТИ) и лакунарного (ЛИ) инсультов играет взаимодействие тромбоцитов с эндотелиоцитами сосудистой стенки. Именно по этой причине важной составляющей вторичной профилактики ишемического инсульта является назначение антитромбоцитарных препаратов. Однако на современном этапе развития медицины антиагрегантная терапия позволяет снизить риска развития инсульта на 25% при том, что повторный ишемический инсульт в течение пяти лет развивается у 16–42% больных. Это обуславливает необходимость определения особенностей терапии для различных групп пациентов.

В остром периоде ЛИ обследовали 148 пациентов, в остром периоде АТИ – 132 больных.

Проводилась оценка состояния пациентов на момент поступления и при выписке по общепринятым шкалам в баллах: шкале инсульта Американского национального института здоровья (NIHSS) и шкале Ранкина. Компьютерная томография (КТ) или магнитно-ре-

зонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась всем больным на 2-5 день от развития заболевания для верификации очага ишемии в веществе мозга, оценки его локализации и размеров.

Лабораторное исследование включало клинический анализ крови при поступлении и на 10-й день от развития инсульта, а также аденозиндифосфат (АДФ) индуцированную агрегометрию и проточную цитометрию на 10-й день от развития инсульта. Молекулярно-генетическое исследование включало выявление точечной мутации гена тромбоцитарного гликопротеида 1ba, локализованного в 13 локусе короткого плеча 17 хромосомы (с.3550C>T – замена С на Т в 3550 позиции). Наличие данной миссенс мутации приводит к замене триптофана на метионин в 145 положении аминокислотной последовательности белка (Thr145Met), в результате чего изменяется функциональная активность рецептора к фактору Виллебранда, что предрасполагает к тромбообразованию и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний почти в 3 раза.

Всем пациентам с манифестным течением заболевания со дня поступления проводилась терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты, больным с асимптомным течением ЛИ данное лечение начинали со дня постановки диагноза.

Мы наблюдали менее тяжелое течение и более благоприятный прогноз восстановления у пациентов с ЛИ по сравнению с АТИ, что согласуется с данными литературы. Причиной данных особенностей принято считать поражение при ЛИ пенетрирующих артерий, кровоснабжающих небольшие (до 20 мм) участки мозгового вещества. При АТИ или кардиоэмболическом инсульте поражаются магистральные артерии, и объем очага значительно больше.

У пациентов с положительной динамикой клинических шкал ишемического инсульта было выявлено снижение среднего объема тромбоцита (MPV) в динамике. Значение MPV рассматривают как один из маркеров функционального исхода ишемического инсульта. Снижение значений данного показателя в динамике заболевания может указывать на благоприятный прогноз инсульта у обследованных пациентов.

Метод оптической агрегометрии в настоящее время является «золотым стандартом» для анализа активности тромбоцитов. Однако недостатком данной методики является зависимость оптических характеристик от нетромбоцитарных причин: липидемии, протеинемии. Кроме того, в процессе подготовки проб к исследованию *in vitro* происходит изменение активности тромбоцитов. Взаимодействие тромбоцитов с индуктором агрегации может измениться и под влиянием постоянно проводимой антиагрегантной терапии. В основе метода проточной цитометрии заложена высокоспецифичная реакция антиген-антитело, что, предположительно, позволяет отражать ситуацию *in vivo* более адекватно, по сравнению с оптической агрегометрией. Экспрессия Р-селектина является специфическим маркером активации тромбоцита, отражающим его конформационные изменения, поскольку в неактивированном состоянии Р-селектин депонирован в альфа-гранулах тромбоцита. Выявление активации тромбоцитов у пациентов с ишемическим инсультом может свидетельствовать о предпочтительности данного метода по сравнению со стандартной агрегометрией.

Анализ экспрессии рецепторов к фибриногену на тромбоцитах у пациентов с ишемическим инсультом продемонстрировал достоверно меньшие значения показателя по сравнению с контрольной группой, что может быть связано со снижением MPV к 10-му дню болезни и, по нашему мнению, с конформационными изменениями мембраны активированных тромбоцитов.

Мы наблюдали корреляцию значений оценки тяжести заболевания по шкале NIHSS при выписке и Р-селектина у женщин с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта, что указывало на худшее восстановление очаговых симптомов у пациенток с активированными тромбоцитами. Экспрессия Р-селектина у пациентов с этой формой инсульта может также отражать формирование лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов, поскольку основной лиганд к Р-селектину экспрессируется на поверхности лейкоцитов.

Корреляция значений оценки тяжести по шкале NIHSS при выписке с экспрессией рецепторов 1b-альфа на тромбоците свидетельствует о менее благоприятном течении острого периода инсульта у пациенток с высокой экспрессией рецепторов к фактору Виллебранда и позволяет предположить прогностическую значимость данного показателя. Тромбообразование определяется взаимодействием фактора Виллебранда со специфическими рецепторами клеток крови, в первую очередь тромбоцитов, и образованием комплекса фактор Виллебранда–рецептор к фактору Виллебранда–IX-V. Уровень фактора Виллебранда в крови у пациентов с атеротромботическим инсультом значимо повышен в остром и раннем восстановительном периодах. Перспективным направлением терапии у данных пациентов могут стать препараты, направленные на блокаду рецептора к фактору Виллебранда или комплекса фактор Виллебранда–рецептор к фактору Виллебранда.

Отрицательная корреляция экспрессии рецепторов к фибриногену со значением Р-селектина после активации указывает на снижение экспрессии фибриногеновых рецепторов при активации тромбоцита, вероятно, в результате конформационных изменений тромбоцита.

ВЕНОЗНЫЕ ДИСГЕМИИ И КОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

**Лобзин С.В., Ицкович И.Э., Лунина М.Д., Лалаян Т.В., Семенова Л.А.,
Недельская С.Г., Мамонтова Е.Ю.**

CEREBRAL VENOUS INSUFFICIENCY AND VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

**Lobzin S.V., MD, PhD, Prof; Itskovich I.E. PhD; Lunina M.D., MD; Lalayan T.V., MD;
Semenova L.A.; Nedelskaya S.G.; Mamontova E.U.**

Резюме: в работе приведены результаты собственных исследований церебральной венозной гемодинамики и когнитивных функций у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Выявленные изменения позволяют сделать вывод о том, что в формировании когнитивного дефицита у таких пациентов играет роль не только поражение брахиоцефальных и внутримозговых артерий, но, в значительной степени, и нарушения церебрального венозного кровообращения.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, умеренные когнитивные нарушения, нарушение церебрального венозного кровообращения, МР-флебография, дуплексное сканирование.

Summary: *the article contains the results of our research of a cerebral venous hemodynamics and cognitive function in patients with dyscirculatory encephalopathy. On the bases of our results it is possible to suggest that not only the defeat of cervical arteries but also a violation of cerebral venous blood circulation plays the important role in the formation of cognitive impairment of such patients.*

Key words: *dyscirculatory encephalopathy, mild cognitive impairment, chronic cerebral venous insufficiency, MR Venography, ultrasound duplex scanning.*

Введение.

В последние годы проблема когнитивных нарушений приобрела большое медицинское и социально-экономическое значение во всем мире в связи с определяющим влиянием данных нарушений на качество жизни больных многими неврологическими заболеваниями [1, 2, 3, 4, 5, 6].

В качестве основных причин развития когнитивного дефицита рассматривают как нейродегенеративную так и цереброваскулярную патологию нервной системы. На сегодняшний день отсутствует единая точка зрения на распространенность когнитивных расстройств сосудистой этиологии [2]. Однако существует мнение, что в странах Восточной Европы и Юго-восточной Азии процент сосудистых когнитивных нарушений может быть большим, чем при нейродегенеративной патологии в связи с высокой заболеваемостью и распространением острых и хронических нарушений мозгового кровообращения [2, 3, 5, 7, 8].

Степень выраженности когнитивного дефицита при цереброваскулярных заболеваниях может варьировать от легких когнитивных нарушений до деменции, что во многом определяет тяжесть состояния больных, прогноз и терапевтическую тактику. В настоящее время все большее внимание уделяется изучению синдрома легких и умеренных когнитивных нарушений (mild cognitive impairment – MCI), как ключевому проявлению церебральной сосудистой патологии, и в частности, дисциркуляторной энцефалопатии [1, 9, 10, 11].

Традиционно, в большинстве публикаций в области физиологии и патологии мозгового кровообращения обсуждаются, главным образом, вопросы патологии артериального русла. Однако, благодаря внедрению в клиническую практику ряда неинвазивных высокотехнологичных лучевых методик, позволяющих комплексно оценивать церебральную гемодинамику, в литературе стали появляться данные о том, что в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии важную роль играет не только недостаточность притока крови к тканям мозга, вследствие поражения прецеребральных и церебральных артерий, нарушения системной гемодинамики, но и недостаточность и замедление венозного оттока из полости черепа. Это в свою очередь, оказывает влияние на ликвородинамику и метаболизм церебральных структур, и как следствие, обуславливает нарастание гипоксии мозга, атрофических процессов и способствует формированию когнитивных нарушений [12, 13, 14].

Таким образом, целью нашей работы было уточнение характера и выраженности нарушений церебральной венозной гемодинамики и оценка роли этих расстройств в формировании когнитивного дефицита у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Материал и методы исследования:

Обследовано 78 пациентов с различными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии в возрасте от 28 до 83 лет. Пациенты с венозной энцефалопатией в исследование не включались. Средний возраст 57,5±1,4.

Клинико-неврологическое обследование проводили по традиционной схеме (А.В.Триумфов, 1974). Для оценки когнитивных нарушений проводили нейропсихологическое тестирование с использованием шкал MMSE, FAB, теста «10 слов» А.Р. Лурия, пробы Шульте.

Церебральную венозную гемодинамику оценивали с помощью двухмерной время-пролетной магнитно-резонансной флебографии с подавлением сигнала от артериальных структур (аппарат Signa Infinity GE 1,5 Тл) и ультразвукового дуплексного сканирования магистральных вен головы и шеи (аппарат «Toshiba Aplio XG», стандартными датчиками 7,5 МГц и 2 МГц в режимах с цветным картированием потока и энергетического доплеровского сигнала).

При проведении магнитно-резонансной флебографии оценивали поверхностные вены, прямой, верхний и нижний саггитальные, поперечные и сигмовидные венозные синусы, вену Галена, затылочные венозные сплетения, проксимальные отделы внутренних яремных вен.

В норме сигнал кровотока в крупных венах и венозных синусах головного мозга имеет равномерную интенсивность. Контуры потока естественно ограничены стенками сосудов, границы потока ровные и четкие (рис. 1, 2). Правая внутренняя яремная вена несколько шире левой [12, 15, 16, 17].



Рисунок 1. МР-флебограмма, фронтальная проекция:
1 - верхний саггитальный синус,
2 - сигмовидный синус,
3 - поперечный синус,
4 - внутренняя яремная вена.

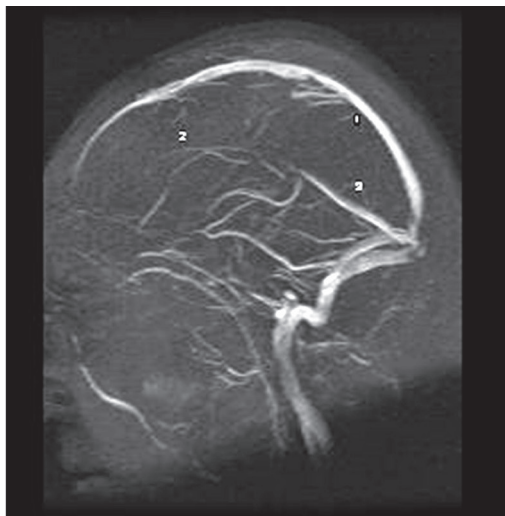


Рисунок 2. МР-флебограмма, саггитальная проекция:
1 - верхний саггитальный синус,
2 - нижний саггитальный синус,
3 - прямой синус.

Ультразвуковое дуплексное сканирование проводили с применением методики «гелевой подушки» - послойного нанесения геля до создания плато высотой 1 см – позволяющей исключить компримирование магистральных вен шеи. Исследование проводилось в двух плоскостях – продольной и поперечной. Оценивали проходимость и состояние просвета вен, тоничность стенок, площадь поперечного сечения внутренней яремной вены на 1 см дис-

тальнее устья, линейные скорости кровотока по внутренним яремным венам, позвоночным венам, вене Розенталя, подзатылочным венозным сплетениям [18, 19].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA for Windows (версия 8.0). Количественные параметры представлены в виде $M+m$, где M – выборочное среднее, m – стандартное отклонение. Сравнение результатов осуществлялось непараметрическими методами с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Признаком достоверности считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты исследования:

В клинической картине заболевания ведущее место занимал цефалгический синдром (74,3% случаев), характеризующийся рядом особенностей: это преимущественно утренние/ночные головные боли (55,1%), сопровождающиеся чувством давления на глаза (46,1%), пастозностью лица и век в утренние часы (41,2% случаев). Помимо так называемых «венозных» жалоб [12, 20, 21] при клинико-неврологическом осмотре выявили: синдром вестибулопатии в 61,5% случаев (симптом де Клейна, шум в голове, периодические головокружения); пирамидные нарушения, преимущественно рефлекторного характера, в виде оживления сухожильных рефлексов, положительных симптомов орального автоматизма, патологических кистевых и стопных рефлексов – в 83% случаев (в 24,6% представленная перекрестной пирамидной симптоматикой); атактические (62,8%) и мозжечковые (74,3%) нарушения.

Субъективно пациенты отмечали ухудшение памяти и внимания в 47,43% и 39,7% случаев соответственно, снижение работоспособности и повышенную утомляемость в 69,2% случаев.

С целью выявления когнитивных нарушений использовали две взаимодополняющие друг друга шкалы: MMSE (Mini-Mental State examination – MMSE, M. Folstein et al., 1975 г.) и FAB (Frontal Assessment Battery – FAB, B. Dubois et al., 1999).

С помощью шкалы MMSE проводили краткую оценку когнитивного статуса. Учитывая, что при деменциях с локализацией патологического процесса преимущественно в подкорковых структурах или в лобных долях чувствительность данной методики может быть невысокой, использовали шкалу FAB, направленную на исследование произвольной регуляции деятельности, связанной с лобными структурами. С целью верификации и уточнения характера нарушений памяти и внимания использовали тест «10 слов» А.Р. Лурия и пробу Шульте. В результате проведенного тестирования у 12 пациентов (15,3%) когнитивных нарушений выявлено не было, у большинства обследуемых – 31 (39,7%) – диагностированы легкие когнитивные нарушения, у 27 (34,6%) – синдром умеренных когнитивных нарушений и у 8 пациентов (10,2%) – деменция легкой степени выраженности (таб. 1). Что в свою очередь, по данным ряда авторов, клинически соответствует начальным признакам недостаточности мозгового кровообращения, ДЭ I, II и III стадии соответственно [2].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что наиболее характерными для обследованных пациентов были нарушения высших мозговых функций нейродинамического и дизрегуляторного характера. При этом на первый план выходят нейropsихологические симптомы лобной дисфункции в виде замедленности мнестико-интеллектуальной деятельности, нарушения произвольного внимания, снижения объема кратковременной, а по мере прогрессирования заболевания, и долговременной памяти.

Таблица 1.

Показатели нейропсихологических тестов.

*ЭР – эффективность работоспособности

**ПУ – психологическая устойчивость (утомляемость)

– Различие между группами больных ($p < 0,05$)

Методики	Нет когнитивных нарушений (n=12)	Легкие когнитивные нарушения (n=31)	Умеренные когнитивные нарушения (n=27)	Деменция легкой степени (n=8)
MMSE	28,92±0,21#	28,35±0,22#	26,63±0,35#	23,25±0,29#
FAB	17,33±0,18#	15,87±0,12#	13,67±0,33#	10,87±0,6#
Тест «10 слов» (первое воспроизведение)	5,58±0,3	5,52±0,21	4,67±0,24	4,13±0,32
Тест «10 слов» (отсроченное воспроизведение)	7,25±0,44	7,0±0,23	5,56±0,43	5,13±0,49
Проба Шульте (ЭР)*	37,83±3,88#	38,84±1,75#	48,81±2,84#	61,05±3,21#
Проба Шульте (ПУ)**	1,03±0,09	1,04±0,06	1,05±0,08	1,11±0,05

Для количественной оценки гемодинамических параметров церебрального венозного оттока всем пациентам было проведено дуплексное сканирование магистральных вен головы и шеи. Признаками затруднения венозного оттока считались увеличение площади поперечного сечения внутренней яремной вены (более чем в два раза относительно площади общей сонной артерии) и повышение скоростных параметров кровотока на интра- и экстракраниальном уровнях с повышением его фазности [21, 22, 23, 24].

При исследовании внутренних яремных вен (ВЯВ) асимметрию их площадей с преобладанием справа (рис. 3) диагностировали в 60% случаев, слева – 36% . Отсутствие асимметрии ВЯВ выявлено только в 3

(4%) случаях: у 2 пациентов без нарушения когнитивных функций и у 1 пациента с легкими когнитивными нарушениями. В результате исследования удалось установить, что увеличение площади правой ВЯВ сопровождается нарастанием выраженности когнитивного дефицита в виде уменьшения балльной оценки по результатам нейропсихологического тестирования ($p=0,02$).

При исследовании венозного оттока по позвоночным венам (ПВ), проводимого в горизонтальном положении, выявили увеличение скоростных парамет-

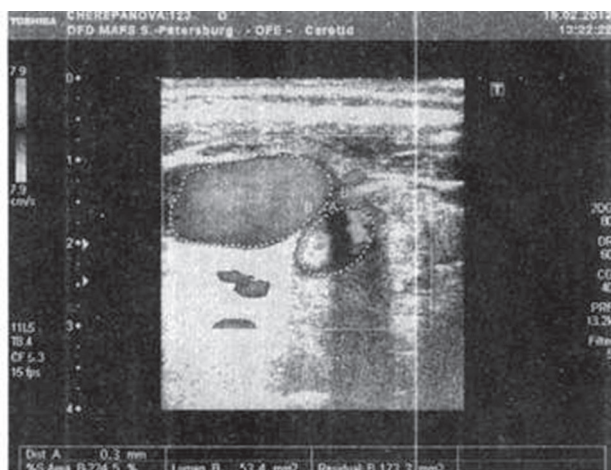


Рисунок 3.

Расширенная внутренняя яремная вена.

тров кровотока, максимально выраженное у пациентов в группе без когнитивных нарушений. При этом по мере увеличения степени когнитивного дефицита отмечалось уменьшение скоростных показателей венозного кровотока ($p=0,009$). Результаты исследования представлены в таб. 2.

Таблица 2.

Скорость кровотока в позвоночных венах

*ЛСК – линейная скорость кровотока

** Различие между группами больных ($p<0,05$)

ПВ ЛСК* (см/сек)	Нет когнитивных нарушений (n=12)	Легкие когнитивные нарушения (n=31)	Умеренные когнитивные нарушения (n=27)	Деменция легкой степени (n=8)
Справа	18,92±2,24**	16,48±2,2	14,87±2,7	10,86±2,6**
Слева	18,83±2,13	14,97±2,2	15,57±1,99	16,86±5,1

Оценка скоростных параметров кровотока по подзатылочным венозным сплетениям позволила выявить нарушения оттока в виде симметричного или асимметричного ускорения ЛСК (рис. 4), наиболее выраженное у пациентов с легкими (74%) и умеренными (62,4%) когнитивными нарушениями.

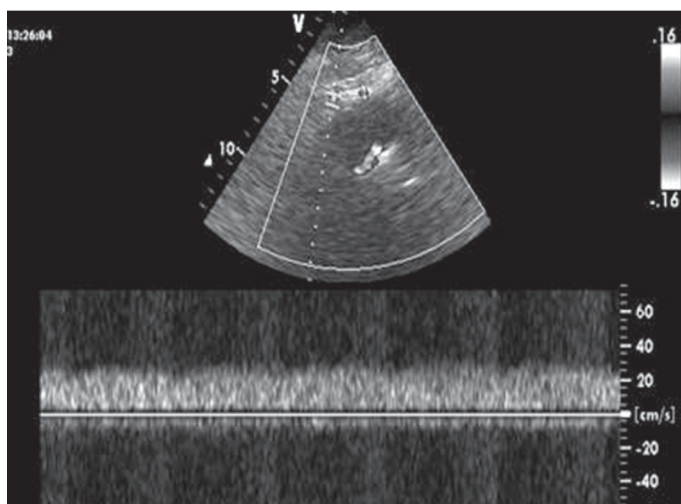


Рисунок 4. Увеличение скоростных параметров кровотока в подзатылочных венозных сплетениях.

Ускорение кровотока по подзатылочным венозным сплетениям у пациентов без нарушения когнитивных функций и с деменцией легкой степени выраженности выявлено в меньшем проценте случаев – 41,6% и 25% случаев соответственно (таб. 3).

Таблица 3.

Распределение нарушений оттока по подзатылочным сплетениям

Повышение ЛСК в подзатылочных венозных сплетениях	Нет когнитивных нарушений (n=12)	Легкие когнитивные нарушения (n=31)	Умеренные когнитивные нарушения (n=27)	Деменция легкой степени (n=8)
Нет	58,3%	25,8%	37,5%	75%
Справа	25%	29%	29,1%	-
Слева	8,3%	9,6%	8,3%	-
Симметрично	8,3%	35,4%	25%	25%

С целью визуализации магистральных венозных коллекторов большинству пациентов выполнялась МР-флебография. Признаками нарушения венозного кровообращения при проведении магнитно-резонансной флебографии, по данным ряда авторов, являются снижение интенсивности сигнала от церебральных венозных структур, вплоть до его выпадения, с расширением вен на противоположной стороне, расширение эмиссарных и поверхностных мозговых вен [13, 15].

Анализ результатов магнитно-резонансной флебографии позволил в большинстве случаев выявить аномалии развития дренажной системы головного мозга. Так, асимметрия ВЯВ с уменьшением диаметра справа выявлена в 23,1% случаев, слева – в 55,04% (всего 78,26%). Соответствующее снижение интенсивности МР-сигнала в одном из поперечных синусов диагностировано в 79,7% случаев (в 24,6% случаев справа, в 55,07% – слева). Снижение кровотока в гомолатеральном сигмовидном синусе выявлено справа в 23,1%, слева в 47,8%. Данные изменения сопровождались компенсаторным расширением контралатеральных путей оттока крови от головы (ВЯВ, поперечных и сигмовидных синусов), а в ряде наблюдений, расширением и визуализацией верхних и нижних каменных синусов, затылочных венозных сплетений, выявление которых в норме затруднено (рис. 5,6).

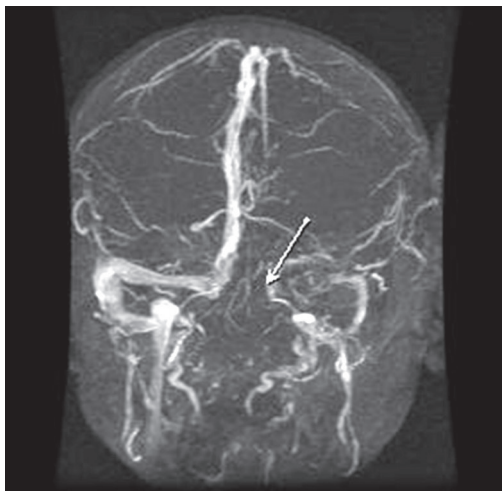


Рисунок 5. Снижение кровотока в левом поперечном синусе (стрелка), сопровождающееся компенсаторным расширением контралатеральных венозных коллекторов.



Рисунок 6. Расширение затылочных венозных сплетений (стрелка)

Обсуждение и выводы:

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что дренажная система головного мозга отличается значительной вариабельностью строения и большими компенсаторными возможностями за счет обширной сети коллатералей и шунтов, что соответствует представленным в литературе данным [12, 13, 15, 19, 25].

Причинами хронического нарушения венозного оттока из полости черепа, по мнению ряда авторов, может быть компрессия брахиоцефальных вен увеличенными лимфатическими узлами, щитовидной железой, гипертрофированными мышцами шеи при рефлекторных мышечно-тонических синдромах, а также особенности венозного угла бифуркации безымянных вен, обуславливающих анатомическое препятствие току крови [15, 21]. Увеличение длительности и выраженности экстравазальной компрессии ВЯВ сопровождается уменьшением скоростных параметров кровотока и площади сечения вены, и как следствие, ухудшением венозного оттока из полости черепа, что было зарегистрировано в ходе исследования в виде снижения интенсивности МР-сигнала, вплоть до его выпадения, от интракраниальных венозных структур гомолатеральной стороны. С целью дренирования крови бассейна ВЯВ происходит увеличение кровотока по коллатеральным путям, в частности, позвоночным венам, как наиболее мощному анастомотическому пути между внутричерепной венозной сетью и системой нижней полой и воротной вен, выражающееся в увеличении ЛСК по данным дуплексного сканирования [12]. Клинически эта стадия соответствовала начальным признакам недостаточности мозгового кровообращения и характеризовалась отсутствием когнитивных нарушений.

По мере прогрессирования процесса и формирования дисциркуляторной энцефалопатии I стадии с синдромом легких когнитивных нарушений наблюдали нарастание интракраниального венозного застоя, в виде увеличения скоростных параметров кровотока по подзатылочным венозным сплетениям.

Постепенное истощение компенсаторных возможностей коллатеральных путей венозного оттока сопровождалось уменьшением скоростных параметров кровотока по подзатылочным венозным сплетениям и позвоночным венам. С целью уменьшения интракраниального венозного застоя происходило уменьшение резобции ликвора, и как следствие, постепенное формирование гидроцефалии (в виде увеличения размеров боковых желудочков, субарахноидальных пространств лобно-теменных долей). Указанные нарушения соответствовали дисциркуляторной энцефалопатии II стадии с умеренными когнитивными нарушениями.

При дисциркуляторной энцефалопатии III стадии отмечалось уменьшение выраженности интракраниального венозного застоя, вероятно, в связи с развитием вторичной атрофии головного мозга, что характеризовалось нарастанием когнитивного дефицита до стадии деменции.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что по мере прогрессирования дисциркуляторной энцефалопатии происходит постепенное истощение компенсаторных возможностей коллатеральных путей венозного оттока из полости черепа, что сопровождается изменением ликвородинамики, развитием атрофических процессов головного мозга и формированием когнитивного дефицита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захаров, В.В. *Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – Москва, 2005. – 71 с.*

2. Одинак, М.М. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии / М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин. – СПб.: ВМедА, 2006. – 158 с.
3. Яхно, Н.Н. Деменции: руководство для врачей / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локишина, Н.Н. Коберская, Э.А. Мхитарян. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 272 с.
4. Емелин, А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика): автореф. дисс. ...док. мед. наук / А.Ю. Емелин. – СПб.:2010. – 37 с.
5. Чельшьева, И.А. Когнитивные и эмоциональные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии: автореф. дисс. ...док. мед. наук / И.А. Чельшьева. – Иваново: 2004. – 36 с.
6. Одинак, М.М. Ультразвуковая диагностика нарушений церебральной гемодинамики у больных сосудистой деменцией / М.М. Одинак, В.Ю. Лобзин, А.Ю. Емелин, Н.А. Лупина // Мед. акад. журн. – 2008. – Т.8, №4. – С. 115-122.
7. Левин, О.С. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению / О.С. Левин, Н.И. Усольцева, Н.А. Юнищенко // Трудный пациент. – 2007. – Т.5, №8. – С. 29-36.
8. Левин, О.С. Диффузные изменения белого вещества [лейкоареоз] и проблема сосудистой деменции / О.С. Левин, И.В. Дамулин / Достижения в нейрогериатрии / под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. – М.: ММА, 1995. – С.189-231.
9. Локишина А.Б. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии / А.Б. Локишина, В.В. Захаров // Неврол. журн. – 2006. – Т.11. – Приложение №1. – С. 57-64.
10. Petersen, R. Current concept in mild cognitive impairment / R. Petersen, R. Doody // Arch. Neurol. – 1997. – Vol. 58. – P. 542-548.
11. Petersen, R. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome / R. Petersen, G. Smith, S. Waring // Arch. Neurol. – 1999. – Vol. 56. – P. 37-43.
12. Бердичевский, М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга / М.Я. Бердичевский. – М.: Медицина, 1989. – 175 с.
13. Белова, Л.А. Венозная дисциркуляция головного мозга при гипертонической энцефалопатии: дисс. ... канд. мед. наук / Л.А. Белова. – М.: 2002. – 128 с.
14. Куц, Н.В. Венозная церебральная дисциркуляция и ее роль в формировании хронической ишемии мозга (клинико-доплерографическое исследование) : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.В. Куц. – СПб.: 2007. – 20 с.
15. Семенов, С.Е. Диагностика нарушений церебрального венозного кровообращения с применением магнитно-резонансной венографии / С.Е. Семенов, В.Г. Абалмасов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – №10. – С. 44-50.
16. Scott, J. Imaging and anatomy of the normal intracranial venous system / J. Scott, R. Farb // Neuroimag Clin N Am. – 2003. – Vol. 13. – P. 1-12.
17. Ayanzen R. Cerebral MR Venography: Normal Anatomy and Potential Diagnostic Pitfalls / R. Ayanzen [et al.] // Am J Neuroradiol. – 2000. – Vol. 21. – P. 74-78/
18. Лелюк, С.Э. Критерии оценки экстрацеребрального венозного кровообращения в норме по данным дуплексного сканирования / С.Э. Лелюк, В.Г. Лелюк // Ультразвуковая диагностика. – 1999. – №2. – С. 37-44.
19. Белова, Л.А. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии мозга: клиника, диагностика, лечение / Л.А. Белова // Неврологический вестник. – 2010. – Т. XLII, вып. 2. – С. 62-67.

20. *Машин, В.В. Венозная дисциркуляция головного мозга при гипертонической энцефалопатии / В.В. Машин, Л.А. Белова, А.С. Кадыков // Неврологический вестник. – 2005. – Т. XXXVII, вып. 3-4. – С. 17-21.*
21. *Шумилина, М. В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов / М. В. Шумилина. - М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2007. - 309 с.*
22. *Медведева, Л.А. Комплексная патогенетическая терапия головных болей, обусловленных дегенеративно-дистрофическими изменениями шейного отдела позвоночника с явлениями венозного застоя / Л.А. Медведева, Е.Ф. Дутикова, Н.Е. Щербакова и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – №11. – С. 36-40.*
23. *Gisolf, J. Human cerebral venous outflow pathway depends on posture and central venous pressure / J. Gisolf [et al.] // J Physiol. – 2004. – 506 (Pt 1). – P. 13-27.*
24. *Zamboni, P. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis / P. Zamboni [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2009. – Vol. 80. – P. 392-399.*
25. *Тулупов, А.А. Совершенствование МР-томографической визуализации кровотока и ликвотока в области головы и шеи: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.А. Тулупов. – Томск.: 2006. – 20 с.*

К ПАТОГЕНЕЗУ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ПОЗДНИЙ ТОКСИКОЗ (ГЕСТОЗ) БЕРЕМЕННЫХ

Сысоева Ж.И.

В научно-исследовательской работе был проведен анализ результатов клинико-биохимического обследования молодых женщин (35-43 лет) с нарушением мозгового кровообращения вертебрально - базилярной и каротидной системах, который позволил выявить следующие особенности: симптомы вегетативной дисфункции и изменение биологически активных соединений наблюдались у женщин до наступления беременности. Эти нарушения прогрессивно нарастали при гестозах средней тяжелой и тяжелой степеней и могли выступать в качестве факторов риска в развитии острого нарушения кровообращения головного мозга, а также имеющего значение в позднем послеродовом периоде.

Комплексное обследование больных, предусматривающее изучение неврологического, оценка вегетативного статуса, биохимических показателей (обмен катехоламинов, серотонина, МАО), отражающих состояние окислительно-восстановительных процессов в организме (тиол-дисульфидное равновесие), позволяет оценить резервные возможности организма и применить адекватную терапию с назначением вегетотропных препаратов.

В качестве препаратов, оказывающих вегетокорригирующий эффект использовались пирроксан и бутироксан.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С МИКРО-АНГИОПАТИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Топузова М.П., Клочева Е.Г.

Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга. Большое значение имеет разработка концепции гетерогенности ишемического инсульта (ИИ), которая обозначила исключительное многообразие его причин и механизмов, определяющих чрезвычайный полиморфизм структурных поражений головного мозга и клинических проявлений [Верецагин Н.В., 2002].

Наряду со структурными изменениями церебрального сосудистого русла, важное значение в развитии сосудистых заболеваний головного мозга имеют нарушения функциональных свойств сосудистой стенки [Танахан М.М. и соавт., 2007]. По результатам исследований последних лет было сформировано понятие эндотелиальной дисфункции (ЭД), включающей в себя структурные и функциональные изменения эндотелия и выражающейся в дисбалансе образования различных биологически активных веществ. На сегодняшний день концепция ЭД считается одним из универсальных механизмов патогенеза АС, АГ, сахарного диабета и др. ЭД имеет значение в развитии тромбоза, неонангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов и т.д. [Бувальцев В.И. 2001; Задонченко В.С. и др., 2002; Петрищев Н.Н., 2003; Verma S. et al., 2003; Esper R.J. et al., 2006]. При этом как процессы роста атеросклеротической бляшки, так и нарушение ее целостности ассоциированы с ЭД [Танахан М.М., 2007]. Развитие и прогрессирование ЦВЗ опосредуются всеми перечисленными механизмами. Однако связь ЭД с развитием ИИ в настоящее время недостаточно исследована по сравнению с другими болезнями системы кровообращения. Предполагается, что патогенез ЭД может иметь генетическую основу. Изменение структуры генов влечет за собой формирование предрасположенности к развитию патологического процесса [Стрекалов Д.Л., 2004].

На основе анализа клинических, нейровизуализационных и ультразвуковых данных, маркеров повреждения эндотелия, генетической предрасположенности, тромбоцитарных, гемостатических и дислипидемических показателей изучены патогенетические факторы, лежащие в основе ИИ у пациентов с микроангиопатией. Впервые проведена комплексная оценка особенностей клинических, нейровизуализационных и ультразвуковых данных, лабораторных (дислипидемических, тромбоцитарных гемостатических) показателей у пациентов в остром периоде ишемического лакунарного инсульта, развившегося на фоне микроангиопатии.

Для определения циркулирующих эндотелиоцитов, как маркера повреждения эндотелия у больных в остром периоде ишемического лакунарного инсульта, впервые использован метод проточной цитометрии. Показана роль полиморфных генов эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 T786C и G894T) и эндотелина-1 (EDN1 3A/4A и Lys198Asn в развитии ишемического лакунарного инсульта у больных с микроангиопатией.

Полученные новые данные о дисфункции эндотелия у больных в остром периоде ишемического лакунарного инсульта, подтверждают более выраженную реакцию сосудистой стенки на фоне артериальной гипертензии без верифицированного атеросклеротического поражения, что определяет роль ЭД в развитии ишемического лакунарного инсульта. Проведенный сопоставительный анализ функции эндотелия, клинических и лабораторных показателей в динамике острого периода ишемического

лакунарного инсульта у больных с микроангиопатией, позволил установить взаимосвязь выявленных нарушений с тяжестью течения заболевания. Изучение полиморфных генов позволило выявить повышенный риск развития ишемического инсульта, что может иметь прогностическое значение и возможность формирования групп риска.

Данные, полученные в результате исследования, могут быть использованы для оптимизации диагностических алгоритмов, дифференцированного патогенетического лечения, первичной и вторичной.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИЗВИТОСТЬЮ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ

Туаршева С.М., Клочева Е.Г., Голдобин В.В.

Появление неинвазивных методов исследования сосудов головного мозга позволило верифицировать индивидуальные особенности брахиоцефальных сосудов, в том числе патологической извитости магистральных артерий головы (ПИМАГ).

ПИ МАГ занимает второе место после атеросклеротического поражения мозговых сосудов. ПИМАГ предрасполагает к нарушению церебральной гемодинамики, вследствие перепада давления на внутренней и наружной стенки изгиба артерии, что приводит к турбулентному току крови. Кроме того замедление кровотока, за счет перегиба сосуда является дополнительным фактором, приводящим к тромбообразованию. Указанные характеристики: турбулентность тока крови и перепад давления предрасполагают к нарушению тромбоцитарного гемостаза. Активация тромбоцитов является пусковым фактором, приводящим к тромбообразованию и ишемии головного мозга.

Были обследованы 125 пациентов. Всем пациентам проводился неврологический осмотр; выполнялось рутинное лабораторное исследование, а также дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, МРТ – головного мозга, МР – ангиография в фазово-контрастном режиме на аппарате SIGNA (EXITE tm, 11,0). Также проведено углубленное изучение тромбоцитарной активности методом АДФ – индуцированной агрегации и методом проточной цитометрии.

Сравнительный анализ нейровизуализационных показал значительное увеличение очаговых дистрофических изменений у лиц старшего возраста. У молодых пациентов ПИ МАГ чаще встречается в ВББ, у лиц старшего возраста – с одинаковой частотой в ВББ и в каротидном бассейне. Данные проточной цитометрии свидетельствовали о достоверно большей экспрессии Р-селектина у пациентов с патологической извитостью, чем у лиц из группы контроля, что указывает на активацию тромбоцитов у больных с ПИМАГ.

Назначение препаратов для первичной профилактики церебральных ишемических нарушений в данной группе пациентов затруднено низкой приверженностью пациентов к лечению. При назначении дипиридамола наиболее чувствительными показателями антиагрегантной активности были скорость агрегации тромбоцитов под влиянием аденозиндифосфата, степень агрегации под влиянием коллагена, а также экспрессия Р-селектина на поверхности тромбоцитов после стимуляции аденозиндифосфатом. В обследуемой группе пациентов резистентность к приему дипиридамола наблюдалась у 36% пациентов ПИМАГ в стадии начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения.

**ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА
НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК КРОВИ
И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Федорова Т.Ф., Александров М.В.

Полученные результаты научно-исследовательской работы существенно расширили представления о патогенезе ишемического инсульта и позволили с новых позиций оценить роль свободных радикалов в процессах внутрисосудистого тромбообразования.

Впервые показано, что ишемический инсульт развивается в условиях окислительного стресса, получены экспериментальные данные и клинико-биохимические доказательства роли окислительного стресса в механизме агрегации клеток крови. Выявлена однонаправленность и сопряженность процессов окисления и агрегации форменных элементов крови с тяжестью течения и исходом ишемического инсульта. Предложены новые гематологические и биохимические методы ранней диагностики нарушений реологических свойств клеток крови, оценки тяжести и прогноза заболевания, контроля эффективности проводимой патогенетической терапии ишемического инсульта.

Показано, что оптимальным для мониторинга окислительного стресса в остром периоде инфаркта мозга является определение тиодисульфидного соотношения крови. Научно обоснована и оценена терапевтическая эффективность антиоксидантов в комплексном лечении гемореологических расстройств у больных ишемическим инсультом. Полученные данные свидетельствуют, что патогенетическое лечение и профилактика ишемических нарушений мозгового кровообращения должны унитиол, аскорбиновую кислоту, токоферол, как препараты снижающие интенсивность окислительного стресса и улучшающие реологические свойства клеток крови. Рекомендован комплекс препаратов с высокой антиоксидантной активностью, позволяющий снижать интенсивность окислительного стресса и агрегационных свойств клеток крови, для коррекции терапии в остром периоде инфаркта мозга и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Определение тиодисульфидного отношения крови и индекса оседания эритроцитов целесообразно рекомендовать для выявления больных из группы риска развития заболеваний, связанных с внутрисосудистым тромбообразованием, в том числе ишемического инсульта.

**КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ
С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ
МЕТОДОМ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ**

Чибисова Ю.М., Александров М.В.

Одной из наиболее важных задач является максимально обеспеченная реабилитация нарушенных функций после сосудистых поражений головного мозга. На всех этапах восстановительного лечения после сосудистых эксцессов важно включать резервные механизмы мозга, чтобы не дать сформироваться устойчивому патологическому состоянию,

которое является следствием не только морфофункциональных изменений, но и нарушения психологического состояния больного (Бехтерева Н.П., 1976).

В результате проведенного исследования было сформулировано представление о нейрофизиологических механизмах компенсации неврологических и психологических нарушений и выявлены основные этапы развития компенсаторно-восстановительного процесса. У пациентов в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта наблюдалась спонтанная реорганизация мозговой деятельности, проявляющаяся снижением мозговой активности пораженного полушария и активацией височных лимбических структур интактного полушария. Такой тип перестройки мозговой деятельности оказывается неоптимальным для восстановления нарушенных функций мозга.

Впервые в восстановительном периоде у больных с последствиями ишемического инсульта использованы лечебные электрические воздействия (ЛЭВ) через зрительные тракты. При изолированном использовании ЛЭВ наблюдалась активация височных лимбических структур не только интактного, но и поражённого полушария мозга, что способствовало восстановлению межполушарных взаимодействий стимуляции компенсаторных процессов. Применение медикаментозной терапии в сочетании с ЛЭВ улучшает метаболические возможности мозга и обеспечивает формирование сильных связей между лимбическими височными структурами мозга, стабилизирует и продлевает положительный клинический результат.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ, ПСИХОГЕННЫХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА У НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ Шварцман Г.И.

Высокие частота встречаемости, показателей инвалидизации и смертности при инсультах во многом объясняется недостаточным вниманием к профилактике мозговых инсультов (МИ) и, в первую очередь неадекватной организацией борьбы с артериальной гипертензией (АГ). Вызывает тревогу крайне низкая осведомленность населения в отношении опасности тяжелых осложнений АГ, в том числе мозгового инсульта. Около 50% больных АГ не знают о повышении АД и не обращаются к врачам (Оганов Р.Г., 1997).

Известно, что специфичность мер по первичной и вторичной профилактике АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) и ассоциированной сердечно-сосудистой патологии основывается, прежде всего, на научной концепции факторов риска (ФР), участвующих как в развитии, так и прогрессировании заболеваний, в перечень которых входят и психосоциальные факторы. В то же время в структуре факторного спектра им отведено более, чем скромное место. У больных АГ прогноз зависит не только от уровня АД. Наличие сопутствующих факторов риска, степень вовлечения в процесс органов-мишеней, а также наличие ассоциированных клинических состояний имеет не меньшее значение, чем повышение АД. В связи с этим актуальным является изучение АГ и психических расстройств (ПР) пограничного уровня, соотношение которых рассматривается в аспекте взаимосвязи соматических, психических и поведенческих факторов риска.

На основании проведенных исследований получены новые эпидемиологические данные о распространенности основных факторов риска мозгового инсульта, поведенческих

реакций, тревожно-депрессивных расстройств у населения по материалам выборочного исследования и среди больных артериальной гипертензией. Осуществлен одномоментный стратифицированный анализ психического статуса и поведенческих реакций среди респондентов, дана оценка уровня информированности о факторах риска мозгового инсульта и адекватности лечения больных артериальной гипертензией, выявленных в результате выборочного исследования. Разработаны и обоснованы психодиагностические модели групп риска по уровням тревоги и депрессии у больных артериальной гипертензией различных половозрастных групп. Изучена возможность минимизации проявлений тревожно-депрессивного синдрома у больных с постинсультной депрессией при помощи сочетания гипотензивных препаратов (диротон) и антидепрессанта нового поколения (рексетин).

В исследовании проведен анализ 1082 случаев мозгового инсульта с применением надёжных психодиагностических методик. Впервые получены данные о характере сочетаний основных факторов риска возникновения мозговых инсультов с поведенческими реакциями и характеристиками психического статуса, как в популяции, так и среди больных артериальной гипертензией. Методом стратифицированной рандомизации изучена заболеваемость мозговым инсультом с учетом психогенных и поведенческих факторов риска, рассмотрены отдаленные результаты наблюдения за больными, обоснована целесообразность коррекции постинсультного тревожно-депрессивного синдрома.

Полученные в исследовании данные позволяют оценить уровень распространенности артериальной гипертензии и основных факторов риска мозгового инсульта среди населения Северо-Запада РФ, выявляют ведущий психогенный фактор риска, определяющий не только уровень заболеваемости населения артериальной гипертензией, но и причины сверхсмертности населения от ее осложнений в отдельных возрастных группах. Практическое значение для деятельности клиницистов имеют данные о роли и месте психологического компонента при оценке уровня тревоги и депрессии среди больных артериальной гипертензией, мозговым инсультом в различных возрастных группах.

Выявленные закономерности формирования стереотипов динамики и структуры психосоматических соотношений депрессий и артериальной гипертензии легли в основу определения клинического прогноза, а также используются для разработки системы оценки, профилактики заболеваемости с учетом значимости уровней тревоги и депрессии в смертности населения от мозгового инсульта.

Предложенные в работе комплексные подходы к организации медицинской помощи пациентам с мозговым инсультом, способствуют оптимизации терапии, профилактических и реабилитационных мероприятий, чем повышают качество оказания медицинских услуг.

ВОПРОСЫ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Ключева Е.Г., Александров М.В., Шварцман Г.И.,

Голдобин В.В., Жукова М.В., Топузова М.П.

В России острые нарушения мозгового кровообращения занимают второе место среди причин смерти и первое место среди причин первичной инвалидности (Скоромец А.А., 2002; Федин А.И., Румянцева С.А., 2004; Скворцова В.И. и соавт., 2009; Nachinski V., 2007). В последние годы отмечается неблагоприятная тенденция роста заболеваемости и показатели смертности от мозгового инсульта продолжают расти (Виленский Б.С., 2000; Скворцова В.И., 2005; Суслина З.А., Пирадов М.А., 2009). Изменение ритма жизни, повышение соци-

альной напряжённости способствуют активизации факторов риска поражения мозговых сосудов, таких как гипертоническая болезнь, заболевания сердца, сахарный диабет, курение. В связи с этим, исследования проблемы нарушений мозгового кровообращения продолжают оставаться в числе наиболее актуальных и социально значимых проблем в неврологии (Шмидт Е.В., 1975; Гусев Е.В. и соавт., 1995, 2007, 2010; Виленский Б.С., 1995, 2002; Одинак М.М. и соавт., 1997, 2009; Гайдар Б.В. 1998; Скоромец А.А. и соавт., 1998, 2009; Крылов В.В. и соавт., 2000; Warlow C. et al., 1998; David O et al., 2002).

В изучении патогенеза васкулярно-церебральной патологии основное внимание уделяется нарушениям в артериальном звене мозговой перфузии. В качестве основных этиологических факторов указывается церебральный атеросклероз, гипертоническая болезнь, гемореологические расстройства. Однако не менее важным звеном является изучение особенностей венозного церебрального кровообращения. В настоящее время, с внедрением в нейровизуализационных методов исследования сосудов, появилась возможность прижизненной диагностики аномалий развития сосудов головного мозга (МАГ).

Особый интерес представляет изучение этиологии, клиники и профилактики инсульта у пациентов трудоспособного возраста, у женщин детородного периода. В настоящее время отмечается омоложение инсульта, частота ишемических инсультов в возрасте до 45 лет, составляет 5-20% (Palleiro O. et al., 2007; Arnold M. et al., 2008; Putaala. et al., 2009; Sturm J., 2011). У лиц молодого и зрелого возраста имеет место существенное отличие причин инсульта, среди которых диссекция мозговых сосудов, антифосфолипидный синдром, генетические мутации сопряжённые с тромбофилией, гипергомоцистеинемией, патологическая извитость, врожденные особенности строения, как артериальной, так и венозной церебральной сосудистой систем, от таковых в старших возрастных группах, где доминирующими являются атеросклероз и гипертоническая болезнь. Однако до 15-40% случаев причина инсульта у молодых остаётся неустановленной. Наличие первых признаков мозговой дисгемии в молодом возрасте, особенности течения и осложнений в динамике заболевания, определяют актуальность вопросов ранней диагностики, профилактики и лечения начальных проявлений недостаточности кровоснабжения головного мозга.

Одной из наиболее приоритетных задач современной ангионеврологии является изучение систем и факторов, способствующих ранней диагностике, восстановлению и функциональному выздоровлению после инсульта [Суслина З.А., Максимова М.Ю., 2004; Румянцева С.А., Беневольская Н.Г., 2006; Reynolds M.A. et al., 2003], а также выявлению предикторов его исхода.

Подобные исследования позволяют создать наиболее подходящие программы лечения, направленные на сведение к минимуму потери трудоспособности [Terpperman P.S. et al., 1986].

Учитывая важность и значимость проблемы, на протяжении 20 лет на кафедре неврологии проводятся многопрофильные исследования по изучению вопросов цереброваскулярной патологии.

РАЗДЕЛ VI

ЭПИЛЕПСИЯ

**ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ
ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ
НА КАФЕДРЕ НЕВРОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ДАВИДЕНКОВА
Василенко А.В.**

Резюме: В статье освещены вопросы изучения эпилепсии на кафедре неврологии имени академика С.Н. Давиденкова. Рассмотрены основные этапы становления эпилептологии на кафедре и наиболее значимые научные труды ее сотрудников. Представлены современные методы диагностики и лечения больных эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, кафедра неврологии имени академика С.Н. Давиденкова.

Summary: *The main steps of study of epilepsy in the department of neurology named after academician S.N. Davidenkov describes in this article.*

Keywords: *epilepsy, department of neurology named after academician S.N. Davidenkov.*

Проблема эпилепсии традиционно изучалась на кафедре практически со дня ее основания. Одним из первых ученых, уделивших особое внимание эпилепсии, был профессор Леонид Васильевич Блуменау (1862-1931). Из-под его пера вышло более 70 работ по многим разделам неврологии, в том числе и по эпилепсии. Наиболее фундаментальным его трудом и по сей день считается руководство «Мозг человека». В 1910 году Л.В. Блуменау организовал для неврологов Санкт-Петербурга краткосрочные дополнительные тематические курсы усовершенствования – т.н. «декадни», посвященные, в том числе и вопросам пароксизмальных нарушений сознания. В 1926 году опубликована монография Л.В. Блуменау «Истерия и ее патогенез», в которой высказана необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению, как истерических расстройств, так и эпилепсии.

Новый этап изучения эпилепсии на кафедре начался в период руководства кафедрой с 1932 года академика АМН СССР С. Н. Давиденкова, внесшего огромный вклад не только в отечественную, но и мировую неврологию. Большое значение С.Н. Давиденков уделял также нейрохирургическим методам лечения. Клиника нервных болезней, руководимая им, была одной из первых в стране, где разрабатывались стереотаксические операции при эпилепсии с внутримозговым введением лекарственных веществ. Осуществлял эту работу ученик С.Н. Давиденкова, впоследствии член-корр. АМН СССР Н.С. Мисюк.

С 1933 по 1936 гг. С.Н. Давиденков одновременно руководил клиникой неврозов Всесоюзного института экспериментальной медицины. Вместе с И.П. Павловым, они обсуждали вопросы физиологии, патофизиологии и клиники эпилепсии и неврозов. Именно С.Н. Давиденков проводил Павловские среды, куда активно привлекались курсанты кафедры и врачи города для разбора больных эпилепсией и неврозами. Для курсантов кафедры С.Н. Давиденков организовывал декадни с посещением лаборатории И.П. Павлова, а также А.Д. Сперанского для знакомства с работами по патогенезу эпилепсии.

В изучение проблемы неврозов и эпилепсии С.Н. Давиденков внес и собственный большой вклад. Он раскрыл клиническую значимость типов нервной системы и соотношения функциональной активности первой и второй сигнальных систем, пластичности нервных процессов для понимания патофизиологических механизмов, как неврозов, так и ряда

органических заболеваний (нарколепсии, судорог Рюльфа, катаплексии и др.). А в 1960 году в свет вышел шестой том «Многотомного руководства по неврологии» «Эпилепсия» (ред. С.Н. Давиденков) изданный на 532 страницах, сохранивший до сих пор свою научную и клиническую значимость.

После ухода С.Н. Давиденкова из жизни в 1961 году, изучение проблемы эпилепсии активно продолжили его ученики (профессор Вера Викторовна Семенова-Тянь-Шанская, Степан Николаевич Доценко, Николай Николаевич Аносов).

В 1993 году профессором В.С. Лобзиным совместно с научным руководителем отделения эпилепсии Научно-исследовательского Психоневрологического института им. В.М. Бехтерева (НИПНИ им. В.М. Бехтерева) профессором С.А. Громовым была опубликована знаменитая монография «Лечение и реабилитация больных эпилепсией», ставшая первым отечественным изданием, посвященным вопросам качества жизни больных эпилепсией. А тесное научное и клиническое сотрудничество кафедры неврологии и отделения эпилепсии НИПНИ им. В.М. Бехтерева продолжается и поныне. Что находит свое отражение в совместных научных печатных работах по тематике эпилепсии, разборах и осмотрах больных, подготовке врачей-ординаторов и слушателей циклов.

В настоящее время на кафедре неврологии имени академика С.Н. Давиденкова также уделяется большое внимание вопросам эпилепсии. В клинике неврологии ежегодно проходят обследование и лечение 50-100 амбулаторных и стационарных больных эпилепсией. Совместно с кафедрами Функциональной диагностики и Рентгенологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова организовано комплексное обследование пациентов с проведением таких современных высокоинформативных методов исследования, как пролонгированный видео-ЭЭГ мониторинг и магнитно-резонансная томография головного мозга по специальной программе с прицельным исследованием височных областей и гиппокампов. Кроме того, в течение последних лет кафедрой неврологии при эпилепсии проводятся патоморфологические и морфоцитохимические исследования совместно с НИИ гематологии и Лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии ВМедА им. С.М. Кирова.

Большая научная и практическая работа, осуществляемая на кафедре, находит свое отражение в большом количестве публикаций, посвященных вопросам эпилепсии. В 2010 году ассистентом А.В. Василенко была защищена кандидатская диссертация на тему: «Комплексная клинико-инструментальная и морфоцитохимическая диагностика локально обусловленной эпилепсии», а в настоящее время ведется работа еще над двумя диссертациями, посвященными вопросам эпилепсии и пароксизмальных расстройств сознания. В 2011 году опубликовано учебно-методическое пособие «Эпилепсия: особенности клиники, диагностики и лечения».

Таким образом, кафедра и клиника неврологии имени академика С.Н. Давиденкова традиционно уделяли большое внимание постановке научно-исследовательских задач. Они, как правило, исходили из насущных потребностей клинической медицины и были направлены на оптимизацию методов диагностики и лечения заболеваний нервной системы, в том числе и эпилепсии. Последние годы не явились исключением из этого правила. В последние годы в клинической практике применяться инновационные технологии, позволяющие получать новые сведения о патогенезе эпилепсии и оптимизировать методы терапевтического воздействия. Это и позволяет продолжаться традициям, заложенным на кафедре неврологии, профессорами О.О. Мочутковским, Л.В. Блюменау, С.Н. Давиденковым, В.В. Семеновой-Тянь-Шанской и В.С. Лобзиным.

АКТУАЛЬНОСТЬ И ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ПРИ ЖЕНСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Сайкова Л.А., Одинцова Г.В.

THE ACTUALITY AND THE PROBLEMS OF REPRODUCTIVE HEALTH AT WOMEN'S EPILEPSY.

Saikova L.A., Odintzova G.V.

Резюме. В статье рассмотрены социальные и медицинские аспекты, определяющие актуальность темы репродуктивного здоровья женщин с эпилепсией в современных условиях. Проблема репродуктивного здоровья при женской эпилепсии представлена с позиций комплексного подхода, базирующегося на определении понятия репродуктивного здоровья, данного ВОЗ. На основании собственных исследований дана характеристика социальной адаптации женщин с эпилепсией, семейного функционирования. Представлена частота и структура репродуктивных эндокринных осложнений антиэпилептических препаратов в группах моно - и политерапии. Обосновано определение проблемы репродуктивного здоровья при женской эпилепсии как комплексной медико - социальной и фармакотерапевтической.

Summary. *The social and medical aspects of reproductive health at women with epilepsy were defined in article. The problem of reproductive health at women's epilepsy was investigated by integrated approach based on definition of reproductive health concept by WHO. The characteristics of social adaptation of women with epilepsy, family functioning were given on the basis of own researches. Frequency and structure of reproductive endocrine complications of antiepileptic drugs was presented in mono - and polytherapy groups. Reproductive health at women's epilepsy was proved is complex problem with medical, social and pharmacotherapy aspects.*

Эпилепсия занимает ведущее место в неврологической патологии и характеризуется растущей заболеваемостью во всем мире (Leonardi M, Ustun B., 2002; Громов С.А., 2004; Карлов В.А., 2006; Гузева В.И., 2007). По данным ВОЗ до 1% всех людей страдают эпилепсией, 2,4 миллиона новых случаев заболевания регистрируется во всем мире каждый год (Poornam N. B., David F., W. A. Hauser., 2009). Эпилепсия относится к заболеваниям с негативным влиянием на все стороны жизни больного: образование, трудоустройство, социальную активность, семейный статус (Зенков Л.Р., 2005; Карлов В.А., 2008; Михайлов В.А., 2010). Современная оценка эффективности лечения эпилепсии учитывает не только контроль над приступами, но и побочные эффекты терапии, качество жизни пациента. Важность комплексного подхода обусловлена медико - социальными особенностями заболевания. В последние годы достигнуты большие успехи в лечении эпилепсии, однако сохраняется необходимость длительного приема антиэпилептических препаратов и, как следствие, высока частота побочных эффектов со стороны различных органов и систем. Именно у женщин эпилепсия сопряжена с разнообразной эндокринно - гинекологической патологией (Herzog AG, 2004). Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста является важной междисциплинарной проблемой, объединяющей актуальные направления неврологии и гинекологии (Железнова Е.В., 2005; Карлов В.А. 2006). Проблема репродуктивного здоровья вышла за рамки чисто медицинской проблемы не только у нас в стране, но и во всем мире в связи с резко обострившейся проблемой качественного и количественного воспроизводства населения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дает широкое определение понятия репродук-

тивного здоровья как состояния полного физического, умственного и социального благополучия в производстве потомства и психосексуальных отношениях в семье (ВОЗ, 2009). Важно, что первый блок индикаторов качества жизни характеризует здоровье населения и демографическое благополучие (Edefontil V., Bravil F., Turne K. et al, 2011). Эпилепсия затрагивает все составляющие понятия репродуктивного здоровья, отрицательно влияя на физическое состояние пациенток, социальную адаптацию, репродуктивные функции (Железнова Е.В., 2005; Михайлов В.А., Громов С.А., Ерошина Е.С., 2007). Таким образом, проблема репродуктивного здоровья у женщин с эпилепсией является комплексной медико - социальной и фармакотерапевтической, что диктует изменения подходов к решению вопросов репродуктивного здоровья при женской эпилепсии. Необходимо объединение усилий научно - клинической медицины, государственно-го регулирования и международного фармацевтического контроля.

Эпилепсия никогда не была только медицинской проблемой, социальные аспекты заболевания были и остаются актуальными. Адаптация в обществе и уровень семейного функционирования определяют социальную составляющую репродуктивного здоровья при женской эпилепсии. Нами было проведенное исследование репродуктивного здоровья у 155 женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. Изучение социальных детерминант здоровья показало, что в современных условиях социальная адаптация женщин репродуктивного возраста, больных эпилепсией, характеризуется высоким уровнем образования (лишь 7% не имели средне-специального или высшего образования), наряду с нарастанием количества безработных в общей выборке (30%) и имеющих инвалидность среди пациенток, находившихся на политерапии (23%). Снижение рабочей занятости обусловлено не только состоянием здоровья пациенток, но и социальными факторами. Негативное отношение общества к больным, государственные ограничения определенных видов деятельности создают проблемы в трудоустройстве. Для повышения социализации важна правильная и своевременная профориентация пациентов в подростковом возрасте, широкая просветительная работа среди населения. Возрастает необходимость в профессиональных образовательных учреждениях для лиц, имеющих инвалидность. Необходимо дальнейшее изучение влияния на социальные детерминанты здоровья у женщин основных показателей заболевания. Семейный статус при женской эпилепсии отличается низкой рождаемостью (ниже уровня рождаемости по стране), что требует дифференцированного подхода к деторождению при этом заболевании. Низкий показатель обусловлен медицинскими и социальными ограничениями, которые существенно изменились в последние годы. Основными являются три фактора. Это изменение социально - демографических условий, активизация репродуктивной позиции пациенток и современный уровень развития эпилептологии. До 2008г все формы эпилепсии являлись показанием к искусственному прерыванию беременности. Ситуацию изменил приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 736 «Перечень медицинских показаний для искусственного прерывания беременности. Благоприятно протекающие варианты эпилепсии не требуют прерывания беременности, но определяют особый подход и наблюдение за этими больными (Карлов В.А., 2004, Власов П.Н., 2009). Изменение демографической политики государства активизировало репродуктивную позицию женщин с эпилепсией, что предполагает дальнейший рост числа беременностей на фоне приема антиэпилептических препаратов. Неоднозначным является третий фактор актуальности – это современное состояние эпилептологии. Достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении эпилепсии благодаря достижениям фармакологии (создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП) позволяют добиться ремиссии заболевания у 50 – 70 % больных (Зенков Л.Р., Притыко А.Г., 2003; Громов С.А., 2004).

Зоной повышенного научного интереса являются этиологические причины эндокринных нарушений. Влияние на репродуктивное здоровье при эпилепсии много-

факторно. Между эпилепсией, антиэпилептическими препаратами и репродуктивной системой существует комплексное взаимодействие. Особенностью женской эпилепсии является чрезвычайная сложность взаимодействия и взаимовлияния эпилептического очага, эпилептического припадка и применяемого антиэпилептического препарата на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему: на продукцию рилизинг-, тропных и стероидных гормонов. Предпосылкой гормональных изменений при эпилепсии является многоуровневость гипоталамо-гипофизарно-половой оси с существованием прямых и обратных связей. Эпилептический припадок и пароксизмальная активность могут провоцировать гормональные нарушения и, наоборот, гормональные нарушения часто отягощают течение эпилепсии. Длительный прием одного или нескольких антиэпилептических препаратов с различным спектром побочных действий повышает риск осложнений терапии (Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С., 2004; Меликян Г.Э., Гехт А.Б., 2011). Антиэпилептические препараты расцениваются как основной фактор изменения гормонального статуса, являются основным фактором, определяющим спектр медицинских проблем репродуктивного здоровья при эпилепсии (Galimberti C. A. , 2009; Guille C., Spencer S., Cavus I., Epperson C., 2008).

Ведущая роль в формировании репродуктивных эндокринных нарушений (**РЭН**) отводится антиэпилептической терапии. Одной из ведущих причин демографического кризиса в России считают болезни женской репродуктивной системы. Анализ демографической ситуации в стране выявил следующие проблемы: высокие уровни заболеваемости населения, хроническое течение заболеваний, высокую частоту сочетания патологии репродуктивной сферы и экстрагенитальных болезней, рост частоты нарушений репродуктивного здоровья населения (Айламазян Э.К., 2006). Данные проблемы характерны и для женской эпилепсии: хроническое течение, сочетание с патологией репродуктивной сферы, частые осложнения при неподготовленной беременности, тератогенное действие антиэпилептических препаратов (Горобец Л.Н., 2007).

Проведенное нами исследование репродуктивных эндокринных нарушений при эпилепсии у женщин репродуктивного возраста выявило высокие показатели патологии. Варианты сочетания патологии репродуктивной системы с эпилепсией и определяющие их этиологические факторы представлены в таблице №1.

Таблица №1.

Варианты сочетания репродуктивной патологии и эпилепсии.

Варианты сочетания репродуктивной патологии и эпилепсии	Этиологические факторы репродуктивных эндокринных нарушений при женской эпилепсии
Коморбидная патология (несвязанная с эпилепсией)	общие этиологические факторы эпилепсии и НРЗ (общность поражения структур цнс),
Осложнение эпилепсии как заболевания	Влияние приступов на функционирование гипоталамо- гипофизарной системы
Побочные эффекты антиэпилептических препаратов на репродуктивную систему	• влияние АЭП на функционирование гипоталамо- гипофизарной системы, • изменение метаболизма гормонов (действием АЭП на систему цитохрома С - 450 и транспортные глобулины)

Учитывая сложную систему регуляции менструального цикла, к нарушениям репродуктивного здоровья отнесены стойкие отклонения длительностью более 6 месяцев. В от-

дельную группу были выделены коморбидные гормональнозависимые гинекологические заболевания, наблюдающиеся у пациенток до дебюта эпилепсии и начала лечения антиэпилептическими препаратами. В таких случаях отсутствовала временная связь «лекарство - НПП» по стандартам определения достоверности связи нежелательной побочной реакции с приемом лекарства. Гормональнозависимая гинекологическая патология расценивалась как побочное действие АЭП при исключении других этиологических факторов и при соответствии степени достоверности связи «РЭН – АЭП» первым трем степеням по шкале Naranjo.

Определение причинно - следственной связи является основой в диагностике побочных эффектов любых лекарственных средств. Методические подходы в определении степени достоверности возникновения репродуктивных эндокринных нарушений при лечении антиэпилептическими препаратами сочетали субъективную совместную оценку врачей эпилептолога и акушера - гинеколога, а так же применение стандартизированной оценки с помощью вопросников и алгоритмов.

Определение степени достоверности причинно-следственной связи «АЭП - РЭН» проведено с использованием рекомендуемого Фармнадзором алгоритма Naranjo, представленного в табл. 2.

Таблица 2.

Алгоритм Naranjo.

Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
Описание НПП в литературе	+1	0	0
Развитие НПП после назначения препарата	+2	-1	0
После отмены препарата снижение или исчезновение НПП	+1	0	0
Возникновение НПП при повторном назначении	+2	-1	0
Наличие других причин, объясняющих развитие НПП	-1	+2	0
Развитие реакции при назначении плацебо	-1	+1	0
Повышенная концентрация препарата в крови	+1	0	0
Дозозависимый характер НПП	+1	0	0
Ранее перенесенные НПП при назначении ЛС этой группы	+1	0	0
Наличие изменений лабораторных показателей	+1	0	0

Категория степени достоверности взаимосвязи «лекарство - НПП» определялась по сумме ответов на 10 вопросов и оценивалась как:

- достоверная связь развития НПП с приемом препарата при сумме баллов >9 баллов;
- вероятная связь - 5 - 8 баллов
- возможная связь - 1- 4 балла
- маловероятно развитие НПП - <0.

Общая распространенность гормональнозависимой гинекологической патологии составила 53%, из них коморбидные нарушения составили лишь четвертую часть. 75% нарушений было обусловлено побочным действием АЭП при эпилепсии. В общей выборке частота репродуктивных нарушений, обусловленных побочными эффектами АЭП, составила 40%. В контрольной группе, не получавших АЭП ранее или самостоятельно отменивших препараты более 6 месяцев назад, были здоровы 70% (14 человек), коморбидная

гормональнозависимая гинекологическая патология выявлена в 20% (4 женщины). У 2 человек (10%) сохранялись нарушения менструального цикла, связанные с ранее проводимой антиэпилептической терапией. В группе монотерапии антиэпилептическими препаратами гинекологически здоровы были 57% (40 человек). Коморбидная гинекологическая патология выявлена у 9 пациенток (13%). Среди пациенток этой группы 21 женщина (30%) связывали возникновение гинекологической патологии с приемом АЭП при лечении эпилепсии. Таким образом, показатели репродуктивного здоровья в группе монотерапии АЭП отличаются от группы контроля, увеличивается гинекологическая заболеваемость, этиологически связанная с приемом АЭП. В группе политерапии антиэпилептическими препаратами не имели гинекологических отклонений лишь 29% (19 пациенток). Коморбидная гинекологическая патология была сопоставима с данными 1й группы и отмечена у 9 пациенток (12%). Гормональнозависимая гинекологическая патология, обусловленная воздействием АЭП, выявлена у 59% (38 пациенток). Таким образом, применение политерапии при лечении эпилепсии усиливает побочное действие АЭП на репродуктивное здоровье, при этом уменьшается число здоровых и возрастает количество пациенток с репродуктивными нарушениями.

Репродуктивные эндокринные нарушения, выявленные при обследовании включенных в исследование женщин, отличались широким спектром и включали нерегулярный менструальный цикл, аменорею, бесплодие, вирильные синдромы от гирсутизма до синдрома поликистозных яичников, галакторею, дисфункциональные маточные кровотечения, предменструальный синдром, задержку полового развития. Важно, что в структуре патологии преобладали обратимые функциональные нарушения, дающие возможность компенсации при своевременной диагностике и лечении.

Одной из основных задач сохранения репродуктивного здоровья при женской эпилепсии является сохранение фертильности, неосложненная беременность и рождение здорового ребенка.

Таким образом, актуальность репродуктивного здоровья при женской эпилепсии продиктована медико - социальными изменениями в последние десятилетия. Однако проблемы сохранения репродуктивного здоровья обусловлены отставанием подходов к решению основных задач. В международных клинических исследованиях эффективности и безопасности новых антиэпилептических препаратов изучение влияния на репродуктивное здоровье до сих пор не является обязательным. Отсутствуют международные клинические исследования по влиянию антиэпилептических препаратов на фертильность человека. В мировой фармацевтической практике внедрен только обязательный для каждого нового фармакологического средства метод тестирования тератогенного действия на животных. Без учета результатов этих исследований препарат не допускается к применению. Вместе с тем, хорошо известно, что существующие схемы тератологического тестирования на лабораторных животных не являются абсолютно надежными. Беременность на фоне приема антиэпилептических препаратов репортируется фармацевтическими компаниями как нежелательное явление. Отмечается недостаточная информированность врачей и пациенток относительно репродуктивных эндокринных осложнений при лечении эпилепсии, что приводит к увеличению проблем фертильности и патологии беременности. Неврологи и эпилептологи не имеют настороженности по нежелательным эффектам на репродуктивную сферу при эпилепсии и лечении АЭП. Эндокринологи и гинекологи не владеют детальным пониманием воздействия эпилепсии или антиэпилептических препаратов на эндокринную систему. Необходимо тесное сотрудничество специалистов для определения рисков возникновения, ранней диагностики и лечения репродуктивных эндокринных нарушений. Вопросы репродуктивного здоровья не рассматриваются комплексно с учетом определения этого термина,

данного ВОЗ. Проблема репродуктивного здоровья рассматривается в контексте узкой медицинской темы, не учитывается, что беременность при эпилепсии имеет и социальные, и фармакотерапевтические аспекты. Только комплексное решение вопросов репродуктивного здоровья при женской эпилепсии является залогом успешного решения проблем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н. Фармакогормональные взаимоотношения при эпилепсии у женщин. // Журнал невропатологии и психиатрии (Эпилепсия приложение). 2006;1:47–52
2. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 325с.
3. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2009г. / Здоровье и системы здравоохранения. ВОЗ, 2009. 205с.
4. Зенков Л.Р. Осложнения противосудорожной фармакотерапии. // Рос мед журн. 2005. №5. С.41–46.
5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М., Медицина. 2010. 718с.
6. Михайлов В.А., Громов С.А., Ерошина Е.С. Эпилепсия у женщин: социально- психологический аспект, качество жизни, вопросы семейной реабилитации. //Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007.т.103. №10. С.61-64.
7. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy// Neurology. 2006;66(6 Suppl 3):S23-8.
8. Odintsova G., Chugunova A., Koroleva N. Changes of spectrum antiepileptic drugs during ten years// Epilepsia. 50(Suppl. 4): 2–262, 2009
9. Pennel P. B. The importance of monotherapy in pregnancy// Neurology. 2003; 60: Suppl 4. P. 31-38.
10. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry// Neurology. 2006;66:354.

ПРОТОКОЛ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАЛЬПРОАТАМИ ЖЕНСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Сергеева Т.В., Глотов А.С., Данилова М.В., Одинцова Г.В., Сайкова Л.А.

THE PROTOCOL PHARMACOGENETIC SURVEY VALPROATE IN THE TREATMENT OF FEMALE EPILEPSY Sergeeva T.V., Glotov A.S., Danilova M.V., Odintsova G.V., Saikova L.A.

На основании молекулярно-генетического анализа выделены гены, оказывающие влияния на эффективность противосудорожной терапии вальпроатами.

Resume. On the basis of molecular genetic analysis identified genes that influence the effectiveness of antiepileptic therapy valproate.

Актуальность вопросов терапии эпилепсии у женщин обусловлена высокой заболеваемостью (14,8 на 100000 населения) и распространенностью (3,22 человек на 1000 населения) эпилепсии в России. Общеизвестно, что около половины больных эпилепсией - женщины, из которых свыше 40% детородного возраста. В настоящее время репродуктивное здоровье из-за снижения демографических показателей уже вышло за рамки медицинской проблемы в России. Один из препаратов выбора при эпилепсии - вальпроевая кислота (ВК) - может существенно изменять метаболизм половых гормонов и уровень транспортных протеинов, связывающих половые стероиды. Это приводит к тому, что частота патологии со стороны женской половой сферы при эпилепсии оказывается существенно более высокой по сравнению с популяцией.

Цель работы: обосновать необходимость применения фармакогенетического тестирования у женщин перед назначением ВК.

Материалы и методы. Обследованы 83 пациента с эпилепсией, средний возраст пациентов $27,3 \pm 0,89$. Из них 51 (61,5%) женщин и (32) 38,5% мужчин. Все пациенты принимали ВК в качестве монотерапии или политерапии. Группа сравнения - 210 человек из популяции Северо-Западного региона России. Для определения частот аллелей и генотипов генов CYP2C9, CYP2C19, MDRI (генов системы биотрансформации, отвечающих за метаболизм ВК и К) в работе использовали метод полимеразной цепной реакции с последующим анализом методом ПДРФ. Для определения достоверности различий частот аллелей и генотипов использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера.

Результаты. Для полиморфных вариантов генов CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, MDRI доказано, что распределение генотипов в обеих группах соответствует закону Харди-Вайнберга ($p > 0,05$ $\chi^2 < 3-84$). Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей в выборке больных эпилепсией и в популяционной группе не выявил статистически значимых различий, подтвердив тот факт, что полиморфизм изучаемых генов не вносит вклада в развитие эпилепсии. Однако выявлена ассоциация между развитием побочных явлений в женской репродуктивной сфере (у 41% женщин) в виде нарушений российский конгресс с международным участием молекулярные основы клинической медицины - возможное и реальное.

Фармакогенетика

менструального цикла и синдрома поликистозных яичников при терапии пациентов с эпилепсией ВК и наличием генотипа Т/Т по гену MDRI ($p < 0,05$), связь с другими изучаемыми генами была не достоверной.

Обсуждение. Информация о наличии полиморфизма в гене MDRI позволит врачу сделать выбор в назначении лекарственной терапии женщинам детородного возраста, т.е. осуществить профилактику гормональных нарушений у женщин и, следовательно, профилактику нарушений фертильности, и сделает фармакотерапию пациентов с эпилепсией персонализированной и менее токсичной.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Александров М.В.	36, 121, 125, 144, 146
Алексеева Т.М.	12, 17
Асадуллаева П.М.	130

Б

Бадзгардзе Л.Ю.	87
Бибулатов Б.В.	130
Богомолов В.В.	107

В

Василенко А.В.	150
Вильяр Флорес Ф.Р.	97

Г

Глотов А.С.	157
Голдобин В.В.	36, 114, 120, 130, 143, 146
Головкин В.И.	64
Гринько Е.В.	121
Гузалов П.И.	78, 102

Д

Данилова М.В.	157
Дуганов П.М.	87

Е

Егорова Е.В.	107
-------------------	-----

Ж

Жукова М.В.	107, 125, 146
Жулёв Н.М.	12, 78, 102
Жулёв С.Н.	78, 102

И

Ицкович И.Э.	132
-------------------	-----

К

Кириянова В.В.	78
Клочева Е.Г.	36, 81, 114, 120, 122, 123, 124, 125, 130, 142, 143, 146
Комяхов А.В.	81
Косачев В.Д.	12, 26, 55, 107

Л

Лалаян Т.В.	87, 132
Ледашева Т.А.	12
Лобзин С.В.	4, 12, 30, 87, 97, 132
Лунина М.Д.	132

М

Макарова В.А.	36
Мамонтова Е.Ю.	132
Мельникова М.Ю.	36

Н

Недельская С.Г.	132
Никищенкова А.С.	78, 102

О

Одинцова Г.В.	152, 157
--------------------	----------

П

Полякова Л.А.	12, 30
Пустозеров В.Г.	12, 55, 97

С

Сайкова Л.А.	12, 17, 26, 45, 55, 152, 157
Сафина Г.И.	107
Семенова Л.А.	87, 132
Сергеева Т.В.	157
Соколова М.Г.	12, 45
Сысоева Ж.И.	141

Т

Топузова М.П.	142, 146
Туаршева С.М.	143

Ф

Федорова Т.Ф.	36, 144
--------------------	---------

Х

Халиков А.Д.	70
-------------------	----

Ц

Цинзерлинг Н.В.	51
----------------------	----

Ч

Чибиcова Ю.М.	144
--------------------	-----

Ш

Шварцман Г.И.	145, 146
Шиман А.Г.	55, 107
Шоферова С.Д.	107

Ю

Юркина Е.А.	30
------------------	----

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
КРАТКИЙ ОЧЕРК ИСТОРИИ КАФЕДРЫ НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ АКАД. С.Н. ДАВИДЕНКОВА Лобзин С.В.	4
РАЗДЕЛ I	
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ, НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	11
ВКЛАД АКАДЕМИКА АМН СССР С.Н. ДАВИДЕНКОВА В ПРОБЛЕМУ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ, РАЗВИТИЕ И ИДЕЙ В НАУЧНЫХ ТРУДАХ СОТРУДНИКОВ КАФЕДРЫ НЕВРОЛОГИИ ИМ. АКАД. С.Н. ДАВИДЕНКОВА Лобзин С.В., Сайкова Л.А., Алексеева Т.М., Косачев В.Д., Жулёв Н.М., Полякова Л.А., Пустозеров В.Г., Ледащева Т.А., Соколова М.Г.	12
ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МИОПАТИИ: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ, ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ Алексеева Т.М., Сайкова Л.А.	17
КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА МИАСТЕНИИ Косачев В.Д., Сайкова Л.А.	26
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПРИ КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНЫХ АНОМАЛИЯХ Лобзин С.В., Полякова Л.А., Юркина Е.А.	30
ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ Макарова В.А., Федорова Т.Ф., Александров М.В., Клочева Е.Г., Голдобин В.В., Мельникова М.Ю.	36
ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНО-КОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ДЕТСКОЙ СПИНАЛЬНОЙ АМИОТРОФИИ ВЕРДНИГА-ГОФМАННА Соколова М.Г., Сайкова Л.А.	45
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЛАЗНОЙ ФОРМЫ МИАСТЕНИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ Цинзерлинг Н.В.	51
ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ Шиман А.Г., Сайкова Л.А., Косачев В.Д., Пустозеров В.Г.	55

РАЗДЕЛ II

НЕЙРОИНФЕКЦИИ И ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	63
--	----

ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ И НЕЙРОИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ Головкин В.И.	64
---	----

РАЗДЕЛ III

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ	69
---	----

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МРТ В СПБ МАПО-СЗГМУ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА Халиков А.Д.	70
---	----

РАЗДЕЛ IV

ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ	77
--	----

ФИЗИОТЕРАПИЯ ТУННЕЛЬНЫХ НЕВРОПАТИЙ Гузалов П.И., Кирьянова В.В., Жулёв Н.М., Жулёв С.Н., Никищенкова А.С.	78
---	----

ХАРАКТЕР ГОЛОВНОЙ БОЛИ У БОЛЬНЫХ С АНОМАЛИЕЙ КИММЕРЛЕ, КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ Клочева Е.Г., Комяхов А.В.	81
--	----

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ. (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ) Лалаян Т.В., Лобзин С.В., Дуганов П.М., Семенова Л.А., Бадзгардзе Л.Ю.	87
---	----

ЛЕЧЕБНЫЕ БЛОКАДЫ ПРИ ТУННЕЛЬНЫХ НЕВРОПАТИЯХ Лобзин С.В., Пустозеров В.Г., Вильяр Флорес Ф.Р.	97
--	----

ТУННЕЛЬНЫЕ НЕВРОПАТИИ ЭНДОКРИННОГО ГЕНЕЗА (ГИПОТИРЕОЗ, АКРОМЕГАЛИЯ). Никищенкова А.С., Жулёв С.Н., Гузалов П.И., Жулёв Н.М.	102
--	-----

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ФИЗИОТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ДОРСАЛГИЕЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА С МИОФАСЦИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ Сафина Г.И., Шиман А.Г., Косачев В.Д., Шоферова С.Д., Егорова Е.В., Жукова М.В., Богомоллов В.В.	107
---	-----

РАЗДЕЛ V

СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	113
--	-----

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ЛАКУНАРНЫМИ ИНСУЛЬТАМИ Голдобин В.В., Клочева Е.Г.	114
--	-----

ИНСУЛЬТЫ МОЗЖЕЧКА. ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ОСТРОМ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДАХ Голдобин В.В., Клочева Е.Г.	120
--	-----

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ Гринько Е.В., Александров М.В.	121
ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ Клочева Е.Г.	122
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОФЛАВИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ Клочева Е.Г.	123
ЦИТОФЛАВИН В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ Клочева Е.Г.	124
ИЗУЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ (АРТЕРИАЛЬНО-ВЕНОЗНОЙ) ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С МАЛЬФОРМАЦИЕЙ КИАРИ I ТИПА Клочева Е.Г., Александров М.В., Жукова М.В.	125
ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ДАННЫХ, А ТАКЖЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ И ЛАКУНАРНЫМ ИНСУЛЬТАМИ Клочева Е.Г., Голдобин В.В., Бибулатов Б.В., Асадуллаева П.М.	130
ВЕНОЗНЫЕ ДИСГЕМИИ И КОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ Лобзин С.В., Ицкович И.Э., Лунина М.Д., Лалаян Т.В., Семенова Л.А., Недельская С.Г., Мамонтова Е.Ю.	132
К ПАТОГЕНЕЗУ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ПОЗДНИЙ ТОКСИКОЗ (ГЕСТОЗ) БЕРЕМЕННЫХ Сысоева Ж.И.	141
ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С МИКРО-АНГИОПАТИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ Топузова М.П., Клочева Е.Г.	142
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИЗВИТОСТЬЮ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ Туаршева С.М., Клочева Е.Г., Голдобин В.В.	143
ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК КРОВИ И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА Федорова Т.Ф., Александров М.В.	144
КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ МЕТОДОМ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ Чибисова Ю.М., Александров М.В.	144

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ. ОПЫТ, ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ, ПСИХОГЕННЫХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА У НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ Шварцман Г.И.	145
ВОПРОСЫ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ Клочева Е.Г., Александров М.В., Шварцман Г.И., Голдобин В.В., Жукова М.В., Топузова М.П.	146
РАЗДЕЛ VI ЭПИЛЕПСИЯ	149
ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ НА КАФЕДРЕ НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ДАВИДЕНКОВА Василенко А.В.	150
АКТУАЛЬНОСТЬ И ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ПРИ ЖЕНСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ Сайкова Л.А., Одинцова Г.В.	152
ПРОТОКОЛ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАЛЬПРОАТАМИ ЖЕНСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ Сергеева Т.В., Глотов А.С., Данилова М.В., Одинцова Г.В., Сайкова Л.А.	157

Научное издание

**Клиническая неврология.
Опыт, достижения, перспективы**

Издательство «Человек и его здоровье»
191025, Санкт-Петербург, а/я 2
Тел./факс: +7 (812) 380-31-55
E-mail: ph@peterlink.ru
www.congress-ph.ru

Технические редакторы: Кольцова И.В., Шарова Е.А.
Дизайн, верстка: Куделин С.А., Саламатин Э.В.

Отпечатано в типографии ООО «Светлица»
Адрес: 196143, Санкт-Петербург, Московское ш., 25

Подписано в печать 11.09.2013
Формат 60х90 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс Нью Роман»
Печать офсетная. Тираж 100 экз.